**ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ**
**СОВЕТ**

# Р Е Ш Е Н И Е

«20» мая 2026 г. **№ 67** г. Астана

## О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

В соответствии со статьями 30 и 56 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 14 Протокола о применении санитарных, ветеринарно-санитарных и карантинных фитосанитарных мер, экстренных фитосанитарных мер (приложение № 12 к указанному Договору), статьей 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктами 57 и 82 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Внести в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила), изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования, за исключением пунктов 4.11, 4.12, 8.87, 8.88, 8.108, 8.124 и 8.136 приложения № 1 к Правилам (с учетом изменений, внесенных настоящим Решением), которые вступают в силу по истечении 1095 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

**Члены Совета Евразийской экономической комиссии:**

| От Республики Армения | От Республики Беларусь | От Республики Казахстан | От Кыргызской Республики | От Российской Федерации |
|---|---|---|---|---|
| **М. Григорян** | **Н. Петкевич** | **С. Жумангарин** | **Д. Амангельдиев** | **А. Оверчук** |

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 мая 2026 г. № 67

**И З М Е Н Е Н И Я,**
**вносимые в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза**

Приложение № 1 к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

«ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам надлежащей
производственной практики
Евразийского экономического союза
(в редакции Решения Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 мая 2026 г. № 67)

**Т Р Е Б О В А Н И Я**
**к производству стерильных лекарственных средств**

1. Сфера применения

Требования к производству стерильных лекарственных средств распространяются на широкий спектр стерильных продуктов (например, активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, первичные упаковочные материалы и лекарственные формы), форматов

упаковки (от однодозовых до многодозовых), процессов (от высокоавтоматизированных до осуществляемых вручную) и технологий (например, биотехнология, классические процессы производства малых молекул, использование закрытых систем). Настоящее приложение содержит общие требования, которые должны использоваться при проектировании и контроле производственных мощностей, оборудования, систем, а также процедур, применяемых при производстве стерильных продуктов с применением принципов управления рисками для качества (QRM) и для гарантии защиты от контаминации конечного продукта микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами).

Управление рисками для качества применяется к настоящему приложению, за исключением пунктов настоящего приложения, где оценка рисков не применима. Если указываются конкретные пределы, частоты или диапазоны, то они должны рассматриваться в качестве минимального требования. Они указаны на основании регуляторного опыта в отношении проблем, которые были определены и оказывали влияние на безопасность пациентов.

Целью настоящего приложения является представление требований по производству стерильных продуктов. Однако некоторые принципы и требования (например, стратегия контроля контаминации, проектирование помещений, классификация чистых помещений, квалификация, валидация, мониторинг, технологическая одежда и ее использование) могут использоваться при производстве других видов продуктов, не являющихся стерильными (например, определенных жидких лекарственных форм, кремов, мазей и биологических промежуточных продуктов с низкой бионагрузкой), но для которых важными считаются контроль и снижение контаминации микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами). Если

производитель делает выбор в пользу использования представленных в данном приложении требований для нестерильных продуктов, он должен четко задокументировать, какие принципы использовались, а также продемонстрировать соответствие этим требованиям.

## 2. Принцип

2.1. К производству стерильных продуктов предъявляются особые требования, целью которых является минимизация рисков контаминации микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами). Следует принимать во внимание следующие ключевые области производственного процесса:

i. производственные мощности, оборудование и процесс следует проектировать, квалифицировать и (или) валидировать соответствующим образом, а также, где применимо, осуществлять продолжающуюся верификацию процесса производства в ходе жизненного цикла согласно соответствующим разделам настоящих Правил. Использование соответствующих технологий (например, барьерных систем ограниченного доступа (RABS), изоляторов, роботизированных систем, методов быстрого (альтернативного) контроля и систем непрерывного мониторинга) следует учитывать для повышения степени защиты продукта от воздействия внешних источников потенциальной контаминации эндотоксинами (пирогенами), частицами и микроорганизмами (например, со стороны персонала, материалов и производственной среды), а также быстрого обнаружения потенциальных контаминантов в производственной среде и продукте;

ii. персонал должен обладать соответствующей квалификацией, опытом, а также иметь соответствующее обучение и навыки поведения,

направленные на соблюдение принципов защиты стерильного продукта в ходе процессов его производства, упаковки и дистрибуции;

iii. процессы и системы мониторинга для производства стерильного продукта следует проектировать, вводить в эксплуатацию, квалифицировать персоналом, обладающим соответствующими знаниями в отношении процессов, инженерно-проектных работ и микробиологии;

iv. сырье и упаковочные материалы следует подвергать соответствующему контролю и тестированию для гарантии того, что уровни бионагрузки и эндотоксинов (пирогенов) являются приемлемыми.

2.2. Управление процессами, оборудованием, производственными мощностями и производственной деятельностью следует осуществлять в соответствии с принципами управления рисками для качества в целях обеспечения заблаговременного выявления, научной оценки и контроля потенциальных рисков для качества. В случае применения альтернативных подходов, такие подходы должны иметь соответствующее обоснование, сопровождаться оценкой рисков и мероприятиями по снижению рисков, а также соответствовать целям настоящего приложения.

Приоритеты системы управления рисками для качества, в первую очередь, должны включать в себя соответствующее проектирование производственных мощностей, оборудования и процессов с последующим внедрением четко разработанных процедур, а также применение систем мониторинга как элемента демонстрации того, что проектные решения и процедуры были реализованы надлежащим образом и продолжают работать согласно ожиданиям. Проведение

только мониторинга или тестирования не является достаточным для обеспечения стерильности.

2.3. Стратегию контроля контаминации (CCS) следует применять на производственной площадке для определения критических точек контроля и оценки эффективности осуществляемых контрольных мероприятий (проектных, процедурных, технических и организационных), а также мероприятий мониторинга, осуществляемых для управления рисками для качества и безопасности лекарственных средств. Комбинированная стратегия контроля контаминации должна способствовать созданию устойчивой гарантии предотвращения контаминации. Стратегия контроля контаминации (CCS) должна активно анализироваться и в случае необходимости обновляться, а также способствовать постоянному улучшению методов производства и контроля. Ее эффективность должна рассматриваться в рамках периодического обзора со стороны руководства. В случае наличия систем контроля и их соответствующего управления, замена таких систем может не являться необходимой, однако они должны быть упомянуты в стратегии контроля контаминации, а все связанные взаимодействия между системами должны быть понятными.

2.4. Контроль контаминации и меры, осуществляемые для минимизации риска контаминации микроорганизмами, эндотоксинами (пирогенами) и частицами, включают в себя ряд взаимосвязанных действий и мер, которые, как правило, оцениваются, контролируются и подвергаются мониторингу в индивидуальном порядке, однако их общую эффективность следует рассматривать в совокупности.

2.5. Для разработки стратегии контроля контаминации требуется наличие детальных технических знаний, а также знаний в отношении процессов. Потенциальные источники контаминации связаны с

продуктами микробиологического и клеточного распада (например, пирогены, эндотоксины), а также с частицами (например, осколки стекла и другие видимые и невидимые частицы).

Элементы, требующие рассмотрения в рамках стратегии контроля контаминации, должны включать в себя следующее (но не ограничиваясь этим):

i. проектирование производственной площадки и процессов, включая связанную с этим документацию;

ii. помещения и оборудование;

iii. персонал;

iv. инженерные системы;

v. контроль исходных материалов (включая мероприятия межоперационного контроля);

vi. контейнеры и материалы укупорки для продукта;

vii. одобрение поставщиков (например, ключевых компонентов, стерилизации компонентов и одноразовых систем, критических услуг);

viii. управление деятельностью, передаваемой для выполнения другому лицу (например, услуги по стерилизации в рамках договора), а также доступность (передача) критической информации между сторонами;

ix. управление рисками в отношении процесса;

x. валидация процесса производства;

xi. валидация процессов стерилизации;

xii. профилактическое обслуживание – поддержание оборудования, инженерных систем и помещений (плановое и внеплановое обслуживание) на уровне стандартов, обеспечивающих отсутствие дополнительных рисков контаминации;

xiii. очистка и дезинфекция;

xiv. системы мониторинга, включая оценку возможности внедрения научно обоснованных альтернативных методов, оптимизирующих процесс обнаружения контаминации среды;

xv. механизмы предотвращения, включая анализ трендов, подробные расследования, определение корневой причины, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA) и необходимость использования комплексных инструментов для проведения расследования;

xvi. постоянное улучшение на основе информации, полученной в отношении вышеперечисленных подпунктов.

2.6. Стратегия контроля контаминации (CCS) должна включать в себя все аспекты контроля с осуществлением постоянного и периодического их анализа, с последующим внесением изменений в фармацевтическую систему качества при необходимости. Изменения имеющихся систем должны подвергаться оценке в части влияния на стратегию контроля контаминации до и после их внедрения.

2.7. Производитель должен предпринимать все необходимые меры и предосторожности для обеспечения стерильности продуктов, производимых с использованием его мощностей. Не допускается обосновывать стерильность или другие показатели качества продукции только за счет финишных процессов обработки или результатов контроля качества готовой продукции.

## 3. Фармацевтическая система качества

3.1. Производство стерильных продуктов является комплексной деятельностью, которая требует осуществления специальных мероприятий в части контроля и принятия мер для обеспечения качества произведенных продуктов. Соответственно, фармацевтическая система

качества (ФСК) производителя должна предусматривать особые требования в отношении производства стерильных продуктов и гарантировать эффективный контроль всех операций, способствуя минимизации рисков контаминации стерильных продуктов микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами). В дополнение к требованиям в отношении фармацевтической системы качества, подробно определенным в главе 1 части I настоящих Правил, фармацевтическая система качества для производства стерильных продуктов должна также гарантировать что:

i. эффективная система управления рисками внедрена во все области жизненного цикла продукта с целью минимизации микробной контаминации и обеспечения качества производимых стерильных продуктов;

ii. производитель обладает достаточными экспертными знаниями в отношении производимых продуктов, используемого оборудования, инженерно-технических и производственных методов, оказывающих влияние на качество продукта;

iii. анализ истинных основных причин в отношении процедурных, технологических сбоев и сбоев оборудования проводится таким способом, который позволяет правильно идентифицировать и понимать риски для продукта и реализовывать соответствующие корректирующие и предупреждающие действия (CAPA);

iv. управление рисками используется при разработке и поддержании стратегии контроля контаминации для идентификации, оценки, снижения (устранения) (если применимо) и контроля рисков контаминации. Управление рисками должно оформляться документально и включать в себя обоснование для решений, которые

принимаются в отношении снижения степени риска и принятия остаточного риска;

v. высшему руководству следует осуществлять эффективный надзор за состоянием контроля на производстве и на протяжении жизненного цикла продукта. Результаты управления рисками должны подвергаться регулярному анализу в рамках продолжающегося управления качеством, при внесении изменений в случае возникновения существенных проблем, а также при периодических обзорах качества продукции;

vi. процессы, связанные с окончательной обработкой, хранением и транспортировкой стерильных продуктов, не должны ставить стерильный продукт под угрозу. Аспекты, требующие рассмотрения, включают в себя целостность системы упаковки (укупорки), риски контаминации и предотвращение деградации посредством обеспечения хранения продуктов в постоянно поддерживаемых условиях хранения и обращения с ними в соответствии с требованиями регистрационного досье;

vii. лица, ответственные за сертификацию и выпуск стерильных продуктов, должны иметь соответствующий доступ к информации о производстве и качестве, а также обладать соответствующими знаниями и опытом в отношении производства стерильных продуктов и их критических показателей качества. Это необходимо для возможности проведения такими лицами оценки того, были ли стерильные продукты произведены в соответствии с зарегистрированными спецификациями в рамках одобренного процесса и обладают ли они установленным качеством.

3.2. Все несоответствия (например, отклонения при испытании на стерильность, отклонения при мониторинге производственной среды или

отклонения от установленных процедур) должны расследоваться до сертификации и выпуска серии. В ходе расследования следует определять потенциальное влияние на процесс и качество продукта, а также наличие потенциального влияния на другие процессы или серии. Причина включения (исключения) продукта или серии в область (из области) расследования должна быть четко обоснована и документирована.

## 4. Помещения

4.1. Производство стерильной продукции должно осуществляться в соответствующих чистых помещениях, вход персонала в которые должен осуществляться через комнаты переодевания, выступающие в качестве воздушных шлюзов для перехода персонала. Для перемещения материалов и оборудования должны использоваться воздушные шлюзы. Чистые помещения и комнаты для переодевания должны поддерживаться согласно действующим требованиям по чистоте, снабжаться воздухом, который прошел через фильтры, обладающие соответствующей эффективностью. Мероприятия по контролю и мониторингу должны быть научно обоснованы и предоставлять возможность эффективной оценки условий производственной среды в чистых помещениях, воздушных шлюзах и передаточных окнах.

4.2. Различные операции по приготовлению компонентов, приготовлению продукта и его наполнению должны проводиться с осуществлением соответствующих технических и организационных мер по разделению операций внутри чистого помещения и на производственных участках с целью предотвращения возможности перепутывания и контаминации.

4.3. Барьерные системы ограниченного доступа (RABS) или изоляторы являются наиболее предпочтительными для обеспечения необходимых условий и минимизации микробной контаминации, связанной с непосредственными вмешательствами, осуществляемыми человеком в критической зоне. Их использование должно рассматриваться в рамках стратегии контроля контаминации. Любые альтернативные подходы к использованию барьерных систем ограниченного доступа или изоляторов должны быть обоснованы.

4.4. Существует 4 класса чистых помещений (зон) для производства стерильных продуктов:

класс А: критическая зона для осуществления операций повышенного риска (например, линия асептического процесса, зона наполнения, резервуар для загрузки пробок, открытая первичная упаковка или выполнение асептических соединений посредством обеспечения защиты с помощью первичного воздуха). Обычно такие условия обеспечиваются локализованной защитой потоком воздуха (например, с использованием рабочих станций с однонаправленным потоком воздуха внутри барьерных систем ограниченного доступа (RABS) или изоляторов). Поддержание однонаправленного воздушного потока должно быть продемонстрировано и подвергаться квалификации во всей зоне класса А. Прямые вмешательства (например, без защиты с помощью барьерной технологии или перчаточного порта) в зоне класса А со стороны операторов должны сводиться к минимуму посредством соответствующего проектирования помещений, оборудования, разработки процессов и процедур;

класс В: производственная среда, непосредственно окружающая зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения (если не используется изолятор). Перепады давления

должны подвергаться постоянному мониторингу. В случае использования изоляторной технологии может рассматриваться использование чистых помещений более низкого класса, чем класс B (в соответствии с пунктом 4.20 настоящего приложения);

классы C и D: чистые помещения, предназначенные для осуществления менее критических стадий производства продуктов, наполняемых асептически, или для использования в качестве фоновой среды для изоляторов. Также они могут использоваться для приготовления (наполнения) продуктов, подвергающихся финишной стерилизации (операции финишной стерилизации описаны в разделе 8 настоящего приложения).

4.5. В чистых помещениях и критических зонах все подвергающиеся воздействию производственной среды поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными для того, чтобы свести к минимуму выделение или накопление частиц или микроорганизмов.

4.6. Для снижения возможности накопления пыли и облегчения процесса очистки не должно быть трудно очищаемых углублений, не позволяющих проводить эффективную очистку, поэтому использование выступов, полок, шкафов и оборудования должно сводиться к минимуму. Двери должны проектироваться таким образом, чтобы предотвратить возникновение неочищаемых ниш. По этой причине использование раздвижных дверей может быть нежелательным.

4.7. Материалы, используемые в чистых помещениях (как при строительстве помещения, так и для предметов, используемых в помещении), должны выбираться таким образом, чтобы сводить к минимуму возможность образования частиц, а также позволять

многократное использование чистящих, дезинфицирующих и спороцидных средств (в случае их использования).

4.8. Потолки должны проектироваться и герметизироваться таким образом, чтобы предотвращать возможность контаминации из пространства над ними.

4.9. Использование раковин и дренажей запрещено в зонах классов А и В. В других чистых помещениях должны быть организованы воздушные разрывы между оборудованием или раковиной и дренажами. Дренажи в полах чистых помещений более низкого класса должны оснащаться ловушками или гидрозатворами, разработанными для предотвращения возможности обратного потока. Они должны подвергаться регулярной очистке, дезинфекции и обслуживанию.

4.10. Передача оборудования и материалов в чистые помещения и критические зоны или из них является одним из самых значимых потенциальных источников контаминации. Любые действия, способные поставить под угрозу класс чистоты чистых помещений или критической зоны, должны подвергаться оценке и в случае, если их устранить невозможно, необходимо реализовать соответствующие контрольные мероприятия.

4.11. Передача материалов, оборудования и компонентов в класс А и В должна осуществляться посредством однонаправленного процесса. По возможности предметы должны стерилизоваться и передаваться в такие зоны через проходные стерилизаторы (например, через проходные автоклавы или депирогенизационные туннели (сухожаровые установки)), герметично вмонтированные в стену. Если стерилизация при передаче предметов не является возможной, необходимо внедрить валидированную процедуру, направленную на предотвращение попадания контаминантов в чистые зоны (например, эффективная

дезинфекция при передаче, системы быстрой передачи для изоляторов или использование удерживающих бактерии фильтров для передачи газообразных или жидких материалов). Удаление предметов из зон классов А и В (например, материалов, отходов, образцов, полученных при мониторинге производственной среды) должно осуществляться посредством отдельного однонаправленного процесса. Если это не является возможным, следует рассмотреть вопрос разделения во времени для процессов движения материалов (поступающие в помещение (выходящие из помещения)) с помощью соответствующей процедуры, а также осуществлять контрольные мероприятия для предотвращения потенциальной контаминации поступающих предметов.

4.12. Воздушные шлюзы следует проектировать и использовать для обеспечения физического разделения и минимизации контаминации разных зон микроорганизмами и частицами. Воздушные шлюзы должны использоваться как для движения персонала между помещениями разного класса чистоты, так и для материалов. По возможности воздушные шлюзы для персонала должны быть отделены от шлюзов, используемых для перемещения материалов. Если это не является возможным с практической точки зрения, то в рамках соответствующей процедуры следует рассмотреть вопрос разделения движения персонала и материалов во времени. Воздушные шлюзы должны эффективно орошаться профильтрованным воздухом для обеспечения поддержания установленного класса чистого помещения. Зона перед выходом из шлюза в оснащенном состоянии должна быть того же класса чистоты (по жизнеспособным частицам и общему содержанию частиц), что и чистое помещение, в которое ведет такой шлюз. Желательным является использование раздельных помещений для переодевания для входа в зоны класса В и выхода из них. Если это не является возможным с

практической точки зрения, следует рассмотреть возможность разделения действий (вход / выход) во времени. Если стратегия контроля контаминации указывает на высокий риск контаминации, необходимо рассмотреть возможность использования раздельных комнат для переодевания при входе в производственные зоны и выходе из них. Воздушные шлюзы следует проектировать с учетом следующих требований:

i. шлюзы для персонала – зоны с повышением класса чистоты, используемые для входа персонала (например, из класса D в класс C, из класса C в класс B). Как правило, в этих шлюзах следует оборудовать место для мытья рук на первом этапе смены одежды. Места для мытья рук не должно быть в помещениях для переодевания, ведущих непосредственно в класс B;

ii. шлюзы для материалов – зоны, используемые для передачи материалов и оборудования:

только те материалы и оборудование, которые были включены в утвержденный перечень и подвергались оценке при валидации процесса передачи, следует передавать в зоны класса A или B через воздушный шлюз или передаточные окна. Необходимо обеспечивать защиту оборудования и материалов, предназначенных для использования в зоне класса A, при их передаче через зону класса B. Любые предметы, не включенные в утвержденный перечень, которые необходимо передать в исключительных случаях, должны подвергаться предварительному одобрению. Следует применять оценку рисков и мероприятия по их снижению с регистрацией в соответствии со стратегией контроля контаминации (CCS), которые должны включать в себя специальную программу по дезинфекции и мониторингу, одобренную службой обеспечения качества;

передаточные окна должны проектироваться с целью защиты производственной среды более высокого класса чистоты, например, посредством эффективного обдувания при активной подаче фильтрованного воздуха;

при передаче материалов или оборудования из зоны более низкого класса чистоты или из неклассифицированной зоны в зону более высокого класса чистоты они должны подвергаться очистке и дезинфекции, соизмеримыми с риском и соответствующим стратегии контроля контаминации (CCS).

4.13. Входные и выходные двери передаточного окна или воздушных шлюзов (для материалов и персонала) не должны открываться одновременно. Для воздушных шлюзов, ведущих в зоны классов A и B, должна использоваться система взаимной блокировки дверей. Для воздушных шлюзов, ведущих в зоны классов C и D, как минимум должна иметься система визуального и (или) звукового оповещения. При необходимости поддержания разделения зон должна устанавливаться задержка по времени между закрытием и открытием дверей с взаимной блокировкой.

4.14. В чистые помещения следует подавать профильтрованный воздух, поддерживая положительный перепад давления и (или) поток воздуха относительно производственной среды более низкого класса чистоты при всех рабочих условиях и обеспечивая эффективную обдувку помещений. Смежные помещения разных классов чистоты должны поддерживать перепад давления, составляющий, как минимум, 10 Па (нормативное значение). Особое внимание должно уделяться защите критической зоны. Рекомендации в отношении подачи воздуха и поддерживаемого давления при необходимости могут быть модифицированы для локализации (удержания) определенных

материалов (например, патогенных веществ, высокотоксичных или радиоактивных продуктов, живых вирусов или бактериальных материалов). Такие модификации могут включать в себя создание положительного или отрицательного давления в воздушных шлюзах для предотвращения контаминации окружающих зон опасным материалом. Деконтаминация производственных участков и систем (например, чистых помещений и систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), а также обработка воздуха, покидающего чистую зону, могут быть необходимыми при осуществлении некоторых операций. Когда локализация (удержание) требует подачи воздуха в чистую зону, источник подачи воздуха должен находиться в зоне того же или более высокого класса чистоты.

4.15. Воздушные потоки в чистых помещениях и зонах должны быть визуализированы для демонстрации отсутствия проникновения воздуха из зон более низкого класса чистоты в зоны более высокого класса, а также отсутствия перемещения воздуха с менее чистых участков (например, от пола) и его попадания на операторов или оборудование, которые могут переносить контаминанты в зоны более высокого класса чистоты. Там, где требуется однонаправленный воздушный поток, должны проводиться исследования с визуализацией воздушного потока для определения степени соответствия (согласно пунктам 4.4 и 4.19 настоящего приложения). Когда наполненные закрытые продукты перемещаются в смежное чистое помещение более низкого класса чистоты через небольшое выходное отверстие, исследования визуализации воздушного потока должны демонстрировать, что воздух не проникает из чистых помещений более низкого класса в зону класса В. Если продемонстрировано, что движение воздуха представляет собой риски для чистого помещения или

критической зоны, должны предприниматься соответствующие корректирующие действия (например, усовершенствование проекта). Исследования воздушных потоков должны проводиться как в оснащенном, так и в эксплуатируемом состоянии (например, с имитацией вмешательств со стороны операторов). Должны сохраняться видеозаписи визуализации воздушных потоков. Результаты исследований с визуализацией воздушного потока должны оформляться документально и учитываться при разработке программы мониторинга производственной среды.

4.16. Необходимо устанавливать индикаторы перепадов давления между чистыми помещениями и (или) между изоляторами и их фоновой средой. Установленные значения и критичность перепадов давления должны указываться в стратегии контроля контаминации. Перепады давления, обозначенные в качестве критических, должны подвергаться непрерывному мониторингу и регистрации. Следует предусмотреть систему оповещения, позволяющую незамедлительно оповещать и предупреждать операторов о любых сбоях в подаче воздуха или снижении перепадов давления воздуха (ниже установленных пределов, которые определены в качестве критических). Сигнал предупреждения не должен игнорироваться без проведения соответствующей оценки, в наличии должна быть процедура, регламентирующая действия, которые необходимо предпринять в случае появления сигнала предупреждения. Если установлены задержки при оповещении, они должны быть оценены и обоснованы в рамках стратегии контроля контаминации. Прочие перепады давления должны подвергаться мониторингу и регистрации с регулярной периодичностью.

4.17. Производственные участки должны проектироваться таким образом, чтобы обеспечить возможность наблюдения за

производственными операциями из-за пределов зон класса А или В (например, посредством организации окон или дистанционных камер с полным обзором зоны и процессов для возможности осуществления наблюдения и надзора за ними без входа в зону). Данное требование следует учитывать при проектировании новых или реконструкции существующих производственных участков.

Барьерные технологии

4.18. Изоляторы или барьерные системы ограниченного доступа (RABS) (представляющие собой разные технологии) и связанные с ними процессы должны проектироваться с целью обеспечения защиты посредством отделения среды класса А от среды окружающего ее помещения. Все риски, возникающие в результате поступления и удаления предметов в технологическом процессе, должны сводиться к минимуму предпочтительно с использованием технологий эффективной передачи или отвалидированных систем, которые надежным образом предотвращают контаминацию и являются подходящими для соответствующей технологии.

4.19. Разработка технологий и процессов должна обеспечивать поддержание соответствующих условий в критической зоне с целью защиты продукта, контактирующего с производственной средой, в ходе выполнения операций.

i. Изоляторы:

a. дизайн открытых изоляторов должен обеспечивать условия класса А с обеспечением защиты первичным воздухом в критической зоне, а также однонаправленным воздушным потоком, который движется над продуктами, контактирующими с производственной средой, и отводится от них в процессе обработки;

b. дизайн закрытых изоляторов должен обеспечивать условия класса А с необходимой защитой для продуктов, контактирующих с производственной средой в процессе обработки. В закрытых изоляторах, в которых осуществляются простые операции, воздушный поток может не быть полностью однонаправленным. Так или иначе любой турбулентный воздушный поток не должен повышать риски контаминации продукта, контактирующего с производственной средой. Когда технологические линии включены в закрытые изоляторы, условия класса А должны обеспечиваться защитой первичным воздухом в критической зоне, а также обеспечением однонаправленного воздушного потока, который движется над продуктами, контактирующими с производственной средой и отводится от них в процессе обработки;

c. изоляторы с отрицательным давлением должны использоваться только в тех случаях, когда локализация продукта рассматривается в качестве важной (например, в отношении радиофармацевтических продуктов). Для обеспечения отсутствия угрозы для критической зоны должны осуществляться специализированные мероприятия по контролю рисков.

ii. Барьерные системы ограниченного доступа (RABS):

Дизайн барьерной системы должен обеспечивать условия класса А с однонаправленным потоком воздуха и защитой первичным воздухом в критической зоне. Должен поддерживаться положительный воздушный поток из критической зоны во вспомогательную производственную среду.

4.20. Производственная среда, окружающая изолятор и (или) барьерную систему ограниченного доступа, должна гарантировать сведение риска контаминации к минимуму.

i. Изоляторы:

a. производственная среда, окружающая открытый изолятор, должна, как правило, соответствовать по меньшей мере классу C. Производственная среда, окружающая закрытый изолятор, должна соответствовать, как минимум, классу D. Решение о классификации окружающей производственной среды должно основываться на оценке рисков и обосновываться в стратегии контроля контаминации;

b. ключевые аспекты, рассматриваемые при оценке рисков для стратегии контроля контаминации изолятора, должны включать в себя следующее (но не ограничиваться этим): программу биодеконтаминации, степень автоматизации, влияние манипуляций с перчатками, которые потенциально могут поставить под угрозу защиту первичным воздухом для критических точек, влияние потенциального нарушения целостности барьера (перчаток), используемые механизмы передачи, а также такие действия, как настройка или техническое обслуживание, которые могут требовать открывания дверей до финальной биодеконтаминации изолятора. В случае если идентифицированы дополнительные технологические риски, следует рассмотреть вопрос более высокого класса фоновой среды, если только нет соответствующего обоснования в стратегии контроля контаминации;

c. исследования воздушных потоков должны проводиться на границах открытых изоляторов с целью демонстрации отсутствия проникновения воздуха.

ii. Барьерная система ограниченного доступа:

Производственная среда, окружающая барьерные системы ограниченного доступа (RABS), используемые для асептических процессов, должна соответствовать, как минимум, классу B, а исследования воздушных потоков должны проводиться для демонстрации отсутствия проникновения воздуха в процессе

осуществления вмешательств (включая, если применимо, открывание дверей).

4.21. Необходимо подтвердить соответствующую механическую и химическую устойчивость материалов, используемых для перчаточных систем (как для барьерных систем ограниченного доступа (RABS), так и для изоляторов). Частота замены перчаток должна быть определена в рамках стратегии контроля контаминации.

i. Изоляторы:

a. для изоляторов испытания герметичности перчаточной системы должны проводиться с использованием методологии, которая продемонстрировала свою пригодность для такой задачи и степени критичности. Испытания должны проводиться с установленной частотой. Как правило, испытания целостности перчаток должны осуществляться не реже чем в начале и конце каждой серии или кампании. Дополнительные испытания целостности перчаток могут потребоваться в зависимости от валидированной продолжительности кампании.

Мониторинг целостности перчаток должен включать в себя визуальную проверку, связанную с каждым использованием, а также проверку после выполнения манипуляций, которые могут негативным образом повлиять на целостность системы.

При ручных манипуляциях в асептических условиях, когда производится отдельная единица или серия небольшого размера, частота проверки целостности системы может определяться другими критериями (например, в начале и конце каждой производственной сессии).

b. испытания целостности (герметичности) изоляторных систем следует проводить с установленной частотой.

ii. Барьерная система ограниченного доступа (RABS):

Для барьерной системы ограниченного доступа перчатки, используемые в зоне класса А, должны подвергаться стерилизации перед установкой, а также стерилизоваться или подвергаться эффективной биодеконтаминации с использованием прошедшей валидацию методики перед каждой производственной кампанией. После каждого контакта с производственной средой в процессе работы должна проводиться дезинфекция в соответствии с одобренным методом. Перчатки должны подвергаться визуальной проверке при каждом использовании, испытание целостности должно проводиться периодически.

4.22. Методы деконтаминации (очистка и биодеконтаминация и, где применимо, инактивация для биологических материалов) должны быть соответствующим образом определены и подвергаться контролю. Процесс очистки перед этапом биодеконтаминации является важным. Любые остатки могут препятствовать эффективности процесса деконтаминации. Также необходимо доказать, что средства, используемые для очистки и биодеконтаминации, не оказывают негативное влияние на продукт, производимый внутри барьерной системы ограниченного доступа или изолятора.

i. Для изоляторов:

процесс биодеконтаминации внутренней поверхности должен быть автоматизирован, валидирован, подвергаться контролю в пределах определенных параметров цикла и включать в себя использование спороцидного агента в соответствующей форме (например, в газообразном виде или в виде паров). Перчатки должны быть соответствующим образом расправлены, пальцы перчаток должны быть разделены для обеспечения контакта с используемым средством. Используемые методы (очистка и спороцидная биодеконтаминация)

должны обеспечивать отсутствие жизнеспособных микроорганизмов на внутренних поверхностях и в критической зоне изолятора.

ii. Для барьерной системы ограниченного доступа:

спороцидная дезинфекция должна включать в себя рутинное применение спороцидного агента с помощью метода, который был валидирован и продемонстрировал надежное покрытие всех зон внутренних поверхностей, и обеспечение соответствующей производственной среды для осуществления асептических процессов.

## Квалификация чистых помещений и оборудования, генерирующего чистый воздух

4.23. Чистые помещения и оборудование, генерирующее чистый воздух, например установки однонаправленного потока воздуха (UDAF), барьерные системы ограниченного доступа (RABS) и изоляторы, используемые для производства стерильных продуктов, должны подвергаться квалификации в соответствии с необходимыми характеристиками производственной среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты производственной среды в эксплуатируемом состоянии для того, чтобы свести риск контаминации производимого продукта или обрабатываемых материалов к минимуму. Следует поддерживать соответствующие уровни чистоты в оснащенном и эксплуатируемом состояниях.

4.24. Чистые помещения и оборудование, генерирующее чистый воздух, должны подвергаться квалификации с применением методологии, соответствующей требованиям, предусмотренным приложением № 15 к настоящим Правилам. Необходимо четко разделять квалификацию чистых помещений (включая их классификацию) и мониторинг производственной среды.

4.25. Квалификация чистых помещений и оборудования, генерирующего чистый воздух, является общим процессом оценки уровня соответствия классифицированного чистого помещения или оборудования, генерирующего чистый воздух, их назначению. Как часть квалификационных требований приложения № 15 к Правилам, квалификация чистых помещений и оборудования, генерирующего чистый воздух, должна включать в себя следующее (применительно к проектированию (эксплуатации) установки):

i. проверку герметичности и целостности установленной системы фильтров;

ii. тестирование воздушного потока (объема и скорости);

iii. измерение перепадов давления воздуха;

iv. проверку направления воздушного потока и его визуализацию;

v. контроль контаминации воздуха и поверхностей микроорганизмами;

vi. измерение температуры;

vii. измерение относительной влажности;

viii. проверку времени восстановления;

ix. проверку герметичности ограждающих конструкций.

Ссылки по квалификации чистых помещений и оборудования, генерирующего чистый воздух, приведены в серии стандартов ISO 14644.

4.26. Классификация чистых помещений является частью квалификации чистых помещений и методом оценки степени чистоты воздуха согласно спецификации для чистого помещения или оборудования, генерирующего чистый воздух, посредством измерения общей концентрации частиц. Действия по классификации должны планироваться и проводиться так, чтобы избежать какого-либо влияния на качество процесса или качество продукта. Например, первоначальная

классификация должна проводиться в ходе осуществления имитируемых операций, а повторная классификация – в ходе осуществления имитируемых операций или моделирования асептического процесса (APS).

4.27. Для классификации чистых помещений необходимо проводить измерения общего количества частиц размером, равным или превышающим 0,5 мкм и 5 мкм. Такое измерение должно проводиться в оснащенном состоянии и при имитации операций в соответствии с пределами, определенными в таблице 1.

Таблица 1

Максимально допустимая общая концентрация частиц для классификации

| Класс | Максимальные пределы по общему содержанию частиц ($\geq$ 0,5 мкм/м$^3$) | | Максимальные пределы по общему содержанию частиц ($\geq$ 5 мкм/м$^3$) | |
|---|---|---|---|---|
| | в оснащенном состоянии | в эксплуатируемом состоянии | в оснащенном состоянии | в эксплуатируемом состоянии |
| A | 3 520 | 3 520 | не определено[(a)] | не определено[(a)] |
| B | 3 520 | 352 000 | не определено[(a)] | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | предварительно не определены[(b)] | 29 300 | предварительно не определены[(b)] |

[(a)] Классификация (включая частицы 5 мкм) может рассматриваться при наличии указаний в рамках стратегии контроля контаминации или исторических трендов.
[(b)] Для класса D пределы в эксплуатируемом состоянии предварительно не определены. Производитель должен установить пределы в эксплуатируемом состоянии на основании оценки рисков и имеющихся в наличии рутинных данных, где применимо.

4.28. Для классификации чистого помещения информация о минимальном количестве точек для отбора проб и их расположении приведена в стандарте ISO 14644-1. Кроме того, для зоны асептической обработки и производственной среды (зоны класса A и класса B,

соответственно) следует рассмотреть вопрос о дополнительных точках отбора проб. Все зоны критической обработки (например, точка наполнения и емкость, из которой осуществляется подача пробок) должны подвергаться оценке. Точки критической обработки должны определяться на основании документально оформленной оценки рисков и знаний в отношении процесса и осуществляемых в такой зоне операций.

4.29. Классификация чистых помещений должна осуществляться как в оснащенном состоянии, так и в эксплуатируемом состоянии.

i. под оснащенным состоянием (состоянием покоя) понимается состояние, при котором монтаж всех установок завершен, включая работающую систему вентиляции и кондиционирования (HVAC), вместе с установленным основным производственным оборудованием, готовым к эксплуатации, но не работающим и без присутствия персонала в помещении.

ii. под эксплуатируемым состоянием понимается состояние, при котором монтаж чистого помещения завершен, система вентиляции и кондиционирования (HVAC) является полностью работоспособной, оборудование установлено и функционирует в определенном производителем рабочем режиме с максимальным количеством присутствующего персонала, осуществляющего или имитирующего рутинную производственную деятельность.

iii. пределы по общему содержанию частиц, указанные в таблице 1, для оснащенного состояния должны достигаться после истечения времени восстановления по завершении операций и действий по очистке линии. Период восстановления должен определяться при квалификации помещений (нормативное значение составляет менее 20 минут), оформляться документально и соблюдаться в процедурах для

восстановления квалифицированного состояния по чистоте в случае нарушения в процессе эксплуатации (работы).

4.30. Скорость воздуха, подаваемого системами однонаправленного потока воздуха, должна четко обосновываться в протоколе квалификации с указанием точек для измерения скорости воздуха. Скорость воздуха должна определяться, измеряться и поддерживаться для обеспечения того, что соответствующее движение однонаправленного потока воздуха защищает продукт и открытые компоненты на уровне рабочей зоны (когда осуществляются операции высокой степени риска, и продукт и (или) компоненты подвергаются воздействию со стороны производственной среды). Системы однонаправленного потока воздуха должны обеспечивать однородную скорость воздуха в диапазоне 0,36 – 0,54 м/с (нормативное значение) на рабочем месте (если иное научно не обосновано в стратегии контроля контаминации). Исследования с визуализацией воздушного потока должны коррелировать с измерением скорости воздуха.

4.31. Уровень контаминации микроорганизмами в чистых помещениях должен определяться в рамках квалификации чистых помещений. Количество точек для отбора проб должно основываться на документально оформленной оценке рисков и результатах, полученных в результате классификации помещений, исследований с визуализацией воздушного потока, а также на знаниях в отношении процесса и операций, осуществляемых в зоне. Максимальные пределы микробной контаминации в процессе квалификации для каждого класса представлены в таблице 2. Квалификация должна охватывать как оснащенное, так и эксплуатируемое состояние.

Таблица 2

Максимально допустимые пределы
микробной контаминации в процессе квалификации

| Класс | Образец воздуха, КОЕ/м$^3$ | Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 часа[(a)] | Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ на пластину |
|---|---|---|---|
| A | Отсутствие роста | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

(a) Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию среды в течение всей продолжительности операций и меняться не реже чем каждые 4 часа. Время воздействия должно основываться на исследованиях восстановления микроорганизмов и не должно допускать высыхание используемой среды.

Примечание 1: Все методы, указанные в таблице для отдельного класса, должны использоваться для квалификации зоны данного специфического класса. Если один из представленных в таблице методов не используется или используются альтернативные методы, то такой подход должен иметь соответствующее обоснование.

Примечание 2: По всему документу используемые пределы выражены в колониеобразующих единицах (КОЕ). Если используются другие или новые технологии, результаты которых выражаются иначе (не в КОЕ), то у производителя должно быть соответствующее научное обоснование используемых пределов и (если возможно) их взаимосвязь с пределами, выраженными в КОЕ.

Примечание 3: Для квалификации процедуры переодевания персонала должны применяться пределы действия, полученные методом контактных пластин и отпечатков с перчаток и указанные в таблице 6.

Примечание 4: Методы отбора проб не должны формировать рисков контаминации для производственных операций.

4.32. Реквалификация чистых помещений и оборудования, генерирующего чистый воздух, должна проводиться периодически с соблюдением определенных процедур. Реквалификация должна включать в себя как минимум следующее:

классификацию чистых помещений (общая концентрация частиц);

проверку целостности конечных фильтров;

измерение объема воздушного потока;

проверку перепадов давления между помещениями;

проверку скорости воздуха (для классов B, C и D проверка скорости воздуха должна проводиться в соответствии с оценкой рисков, документально оформленной в качестве компонента стратегии контроля контаминации. Такая проверка необходима для зон наполнения с однонаправленным воздушным потоком (например, при наполнении продуктов, подвергающихся финишной стерилизации, или как производственная среда, окружающая класс A и барьерные системы ограниченного доступа (RABS)). Для классов с неоднонаправленным воздушным потоком контроль времени восстановления должен заменять проверку скорости воздуха.

Максимальный интервал времени для повторной квалификации зон класса A и B составляет 6 месяцев.

Максимальный интервал времени для повторной квалификации зон класса C и D составляет 12 месяцев.

Соответствующая реквалификация, включающая в себя указанные выше испытания, должна проводиться после завершения ремонтных работ, направленных на устранение несоответствия состояния оборудования или производственного участка, а также после внесения изменений в оборудование, инженерные системы, производственные участки или процессы. Значимость внесенных изменений должна определяться в рамках процесса управления изменениями. Примеры изменений, требующих рассмотрения, включают в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. прерывание движения воздуха, оказывающее влияние на функционирование установки;

ii. изменение проекта чистого помещения или установок рабочих параметров системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC);

iii. специальное обслуживание, оказывающее влияние на функционирование установки (например, изменение конечных фильтров).

## Дезинфекция

4.33. Дезинфекция чистых помещений является крайне важной. Чистые помещения должны подвергаться тщательной очистке и дезинфекции в соответствии с документально оформленной программой. В целях эффективной дезинфекции следует проводить предварительную очистку для удаления контаминантов с поверхностей. Программы очистки должны эффективным образом удалять остатки дезинфицирующих средств. Следует использовать более одного дезинфицирующего средства для гарантии того, что в случае, когда эти средства имеют разные механизмы действия, их совместное использование является эффективным против бактерий и грибов. Дезинфекция должна включать в себя периодическое использование спорицидного средства. Должен проводится регулярный мониторинг в целях оценки эффективности программы дезинфекции и обнаружения изменений в типах микробиологической флоры (например, возникновение организмов, резистентных к используемому в настоящее время режиму дезинфекции).

4.34. Процесс дезинфекции должен подвергаться валидации. Валидационные исследования должны демонстрировать пригодность и эффективность дезинфицирующих средств в соответствии со спецификой их использования на типах материалов поверхности (или на репрезентативном материале при наличии обоснования), а также подтверждать сроки годности используемых приготовленных растворов.

4.35. Дезинфицирующие и моющие средства, используемые в зонах классов A и B, должны быть стерильными перед их использованием. К дезинфицирующим средствам, используемым в классах C и D, также могут предъявляться требования к стерильности, определенные в стратегии контроля контаминации. Если дезинфицирующие и моющие средства подлежат разведению (приготовлению) производителем стерильных продуктов, то тогда такие операции должны препятствовать контаминации, а приготовленные растворы следует подвергать мониторингу на микробную контаминацию. Приготовленные средства должны храниться в предварительно очищенных контейнерах (если применимо, простерилизованных) только в течение определенных периодов времени. Если дезинфицирующие и моющие средства приобретаются в готовом виде, то при успешном завершении квалификации поставщика их приемка может осуществляться на основании результатов, представленных в сертификате анализа или соответствия.

4.36. Если в отношении чистых помещений и связанных с ними поверхностей применяется фумигация или дезинфекция с помощью паров (например, парами перекиси водорода), то эффективность средства, используемого для фумигации или дезинфекции с помощью паров дисперсной системы, должна быть понятной и подвергаться валидации.

## 5. Оборудование

5.1. В наличии должно быть письменное подробное описание дизайна оборудования, включая процессные схемы и схемы контрольно-измерительного оборудования. Эти документы должны включаться в

состав пакета документов по первоначальной квалификации и поддерживаться в актуальном состоянии.

5.2. Требования по мониторингу оборудования должны определяться в спецификациях требований пользователя на ранних стадиях разработки и подтверждаться в процессе квалификации. Сигнальные предупреждения в отношении процесса и оборудования должны приниматься во внимание и оцениваться на наличие трендов. Частота проведения анализа сигнальных предупреждений должна основываться на степени их критичности (критические сигнальные предупреждения должны анализироваться незамедлительно).

5.3. Насколько это является практически возможным, оборудование, фитинги, инженерные системы и системы энергоносителей должны проектироваться и устанавливаться таким способом, который будет позволять проведение операций, проведение технического обслуживания и ремонтных работ за пределами чистого помещения. Если обслуживание должно быть проведено внутри чистого помещения, а необходимые стандарты чистоты и (или) асептики нельзя обеспечить, то тогда следует рассмотреть вопрос осуществления необходимых мер предосторожности (например, предоставление доступа только специальному персоналу, формирование четко определенных рабочих протоколов и процедур технического обслуживания). Также следует рассмотреть вопрос о дополнительной очистке, дезинфекции и мониторинге производственной среды. Если требуется стерилизация оборудования, ее следует проводить, по возможности, после завершения повторной сборки.

5.4. Процесс очистки должен подвергаться валидации для подтверждения возможности:

i. удаления каких-либо остатков или отходов, которые могут негативно повлиять на эффективность используемого дезинфицирующего средства;

ii. минимизации химической и микробной контаминации, контаминации частицами продукта в ходе процесса и перед дезинфекцией.

5.5. Для проведения асептических процессов части оборудования, имеющие прямой или непрямой контакт с продуктом, должны стерилизоваться. Напрямую контактирующие с продуктом части – это те части, через которые проходит продукт (например, иглы или насосы для розлива), а части, имеющие непрямой контакт с продуктом – это те части оборудования, которые не контактируют с продуктом напрямую, но могут контактировать с другими стерилизованными поверхностями, стерильность которых является критической для общей стерильности продукта (например, стерилизованные предметы, такие как емкости с пробками и направляющие пробок, а также стерилизованные компоненты).

5.6. Все оборудование (например, стерилизаторы, системы воздухоподготовки (включая фильтрацию воздуха) и системы водоподготовки) должно подвергаться квалификации, мониторингу и плановому техническому обслуживанию. После завершения технического обслуживания возобновление эксплуатации оборудования должно одобряться в установленном на производственной площадке порядке.

5.7. Если требуется проведение внепланового технического обслуживания оборудования, являющегося критическим для стерильности продукта, необходимо проводить и регистрировать оценку потенциального влияния таких работ на стерильность продукта.

5.8. Конвейерная лента не должна проходить через перегородку (барьерную систему) между зонами классов А или В и зоной обработки более низкого класса по чистоте воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в стерилизационном туннеле).

5.9. Счетчики частиц, включая трубки для отбора проб, должны подвергаться квалификации. При выборе диаметра трубки и радиуса изгиба следует учитывать рекомендованные производителем их технические характеристики. Как правило, длина трубок не должна превышать 1 метра (если нет иного обоснования), а количество изгибов должно быть сведено к минимуму. Для целей классификации должны использоваться переносные (мобильные) счетчики частиц с небольшой длиной трубок для отбора проб. Изокинетические головки для отбора проб должны использоваться в системах с однонаправленным воздушным потоком, они должны иметь соответствующую ориентацию и размещаться как можно ближе к критической точке для гарантии репрезентативности полученных образцов проб.

## 6. Инженерные системы

6.1. Специфика и объем мероприятий контроля, осуществляемых в отношении инженерных систем, должен быть соизмерим с риском для качества продукта, обусловленного такими инженерными системами. Влияние должно быть определено посредством проведения оценки рисков и оформляться документально в рамках стратегии контроля контаминации.

6.2. Как правило, инженерными системами с высоким уровнем риска являются следующие инженерные системы:

i. непосредственно контактирующие с продуктом (например, вода для мойки и ополаскивания, газы и пар для стерилизации);

ii. контактирующие с материалами, которые в конечном итоге станут компонентом продукта;

iii. контактирующие с поверхностями, контактирующими с продуктом;

iv. оказывающие иным образом непосредственное влияние на продукт.

6.3. Инженерные системы должны проектироваться, монтироваться, квалифицироваться, эксплуатироваться, обслуживаться и подвергаться мониторингу таким способом, который будет обеспечивать функционирование инженерной системы согласно ее предназначению.

6.4. Результаты значений критических параметров и критических показателей качества для инженерных систем высокой степени риска должны подвергаться регулярному анализу трендов для гарантии того, что возможности системы остаются соответствующими.

6.5.Записи в отношении инженерных систем должны вестись на протяжении всего жизненного цикла систем и должны включать в себя актуальные чертежи и схемы систем, перечни материалов конструкции и спецификации. Как правило, важная информация включает в себя следующие важные характеристики:

i. направление потоков в трубопроводах, уклоны, диаметр и длина трубопроводов;

ii. детали в отношении резервуаров и емкостей;

iii. клапаны, фильтры, дренажи, точки отбора проб и точки потребления.

6.6. Трубопроводы, воздуховоды и другие коммуникации не должны располагаться в чистых помещениях. Если такого расположения коммуникаций нельзя избежать, то они должны устанавливаться способом, предотвращающим образование трудноочищаемых ниш и поверхностей, негерметичных отверстий. Монтаж должен обеспечивать возможность проведения очистки и дезинфекции внешней поверхности трубопроводов.

## Системы водоподготовки

6.7. Установки водоподготовки и системы распределения воды должны проектироваться, конструироваться, монтироваться, вводиться в эксплуатацию, квалифицироваться, подвергаться мониторингу и техническому обслуживанию с целью минимизации рисков контаминации микроорганизмами, а также для обеспечения надежного источника воды соответствующего качества. Должны предприниматься меры, направленные на минимизацию риска наличия частиц, микробной контаминации (пролиферации) микроорганизмов, а также наличия эндотоксинов (пирогенов) (например, уклон трубопроводов для обеспечения полного осушения, предотвращение образования мертвых зон). При наличии в системе фильтров, особое внимание должно уделяться их мониторингу и техническому обслуживанию. Производимая вода должна соответствовать действующей фармакопейной статье из соответствующей фармакопеи.

6.8. Системы водоподготовки должны подвергаться квалификации и валидации для поддержания соответствующих уровней физического, химического и микробиологического контроля с учетом сезонных изменений.

6.9. Поток воды в трубопроводах системы распределения воды должен быть турбулентным для минимизации риска адгезии микроорганизмов и последующего образования биопленки. Скорость потока должна быть определена в процессе квалификации и подвергаться рутинному мониторингу.

6.10. Вода для инъекций должна производиться из воды, которая соответствует спецификациям, определенным при квалификации. Вода для инъекций должна храниться и распределяться таким образом, который сводит к минимуму риск микробиологического роста (например, посредством постоянной циркуляции воды при температуре выше 70 ºС). Вода для инъекций должна производиться методом дистилляции или посредством процесса очистки, который эквивалентен дистилляции. Процесс очистки может включать в себя обратный осмос в совокупности с другими соответствующими методиками, например, электродеионизацией (EDI), ультрафильтрацией или нанофильтрацией.

6.11. Если резервуары для хранения воды для инъекций оснащены гидрофобными дыхательными фильтрами, удерживающими бактерии, они не должны являться источником контаминации, а их целостность должна проверяться перед установкой и после использования. Должны существовать контрольные мероприятия, предотвращающие образование конденсата на фильтре (например, путем нагрева).

6.12. Для минимизации рисков образования биопленки должна проводиться стерилизация, дезинфекция или регенерация систем водоподготовки в соответствии с предварительно определенным графиком, а также в качестве корректирующего мероприятия после получения результатов, выходящих за установленные пределы или пределы спецификации. После дезинфекции системы водоподготовки с использованием химических реагентов должна осуществляться

прошедшая валидацию процедура ополаскивания (промывки) системы. Вода должна проверяться после дезинфекции (регенерации). Результаты химических испытаний должны одобряться до того, как система возвращается в процесс эксплуатации. Результаты контроля содержания микроорганизмов и эндотоксинов должны проверяться на соответствие спецификации и одобряться до момента рассмотрения вопроса о сертификации и выпуске серий продукции, произведенных с использованием воды, взятой из системы.

6.13. Должен проводиться регулярный продолжающийся мониторинг систем водоподготовки по химическим и микробиологическим параметрам для подтверждения соответствия качества воды фармакопейным требованиям. Уровни тревоги должны основываться на данных первоначальной квалификации, а затем подвергаться периодической повторной оценке на основе данных, полученных при последующих квалификациях, а также в процессе рутинного мониторинга и проводимых расследований. Анализ данных продолжающегося мониторинга должен проводиться для выявления каких-либо нежелательных трендов в отношении работоспособности системы. Программы отбора проб должны отражать требования стратегии контроля контаминации и включать в себя все точки выхода и потребления (в установленных интервалах времени) для гарантии получения репрезентативных проб воды в целях проведения анализа на регулярной основе. Планы отбора проб должны быть основаны на данных квалификации, учитывать точки отбора проб по принципу наихудшего случая, при этом как минимум одна репрезентативная проба должна отбираться каждый день для той воды, которая используется для процессов производства.

6.14. Превышения уровней тревоги должны оформляться документально и анализироваться, и включать проведение расследования для определения того, является ли превышение единичным (изолированным) эпизодом или результаты указывают на наличие негативного тренда или ухудшения в работе системы. Каждое превышение уровней действия должно расследоваться для определения вероятных проблем и определения какого-либо потенциального влияния на качество продуктов и процессы производства в результате использования такой воды.

6.15. Системы воды для инъекций должны иметь системы непрерывного мониторинга, в том числе мониторинга общего органического углерода (TOC) и электропроводности, так как эти параметры дают лучшее представление об общей работоспособности системы, чем дискретный отбор проб. Расположение датчиков должно основываться на анализе рисков.

## Пар, используемый в качестве непосредственного стерилизующего агента

6.16. Исходная вода, подаваемая в генератор чистого пара, должна соответствующим образом очищаться. Генераторы чистого пара должны проектироваться, квалифицироваться и эксплуатироваться способом, обеспечивающим соответствие качества производимого пара определенным уровням химических веществ и эндотоксинов.

6.17. Пар, используемый в качестве непосредственного стерилизующего средства, должен иметь соответствующее качество, не должен содержать примесей в концентрациях, способных стать причиной контаминации продукта или оборудования. Для генератора, подающего чистый пар для непосредственной стерилизации материалов

и поверхностей, контактирующих с продуктом (например, загрузки автоклава пористыми предметами и материалами, и твердыми предметами и материалами), конденсат пара должен соответствовать действующей фармакопейной статье на воду для инъекций соответствующей фармакопеи (микробиологический контроль не является обязательным для конденсата пара). Должен быть в наличии соответствующий график отбора проб для обеспечения получения репрезентативных проб чистого пара для анализа на постоянной основе. Другие аспекты качества чистого пара, используемого для стерилизации, должны подвергаться периодической оценке в сравнении с прошедшими валидацию параметрами. Эти параметры должны включать в себя следующее (если иное не обосновано): неконденсируемые газы, сухость пара (фракция сухости) и перегрев.

Системы газов и вакуумирования

6.18. Газы, вступающие в непосредственный контакт с продуктом (поверхностями материалов первичной упаковки), должны обладать соответствующим качеством по химическим характеристикам, частицам и микробиологии. Все соответствующие параметры (включая содержание масла и воды) должны быть определены с учетом характера использования и типа газа, дизайна системы генерации газа и (если применимо) соответствовать действующей фармакопейной статье соответствующей фармакопеи или требованиям к качеству продукта.

6.19. Газы, используемые в асептических процессах, должны фильтроваться в точках потребления через стерилизующий фильтр (с номинальным размером пор, не превышающим 0,22 мкм). Если фильтр используется для производства серии (например, для фильтрации газа, используемого для создания атмосферы над наполняемыми

асептическим путем продуктами) или в качестве воздушного фильтра для емкости с продуктом, такой фильтр должен проверяться на целостность, а результаты проверки должны анализироваться как часть процесса выпускающего контроля (сертификации серии). Любые используемые для передачи трубопроводы или шланги, расположенные после финального фильтра стерилизующего класса, должны стерилизоваться. Если газы используются в процессе, в точках потребления должен осуществляться их периодический микробиологический мониторинг.

6.20. Если обратный поток из систем вакуумирования или давления представляет потенциальный риск для продукта, то должны существовать механизмы, предотвращающие возможность обратного потока при отключении системы вакуумирования или давления.

### Системы нагревания и охлаждения и гидравлические системы

6.21. Основные элементы оборудования, связанные с гидравлическими системами, системами нагревания и охлаждения, должны (по возможности) размещаться за пределами помещения наполнения. Должны проводиться соответствующие мероприятия контроля по работе с протечками и (или) перекрестной контаминацией, обусловленными жидкостями систем.

6.22. Любые утечки из таких систем, представляющие риск для продукта, должны быть обнаруживаемыми (например, должна существовать система обнаружения утечек).

## 7. Персонал

7.1. Производитель должен обеспечить наличие достаточного количества соответствующего персонала, обладающего

соответствующей квалификацией, прошедшего необходимое обучение и имеющего опыт в производстве и контроле качества стерильных продуктов, а также в отношении любых специальных технологий производства, используемых в деятельности производственной площадки, для обеспечения соответствия требованиям надлежащей производственной практики, применимым к производству и обращению со стерильными продуктами.

7.2. В чистых помещениях должно присутствовать минимально необходимое количество персонала. Максимальное количество персонала в чистых помещениях должно быть определено, зафиксировано документально и рассматриваться при выполнении операций, например, при первоначальной квалификации и моделировании асептического процесса, не ставя под угрозу обеспечение стерильности.

7.3. Весь персонал (включая сотрудников, осуществляющих очистку, техническое обслуживание, мониторинг и имеющих доступ в чистые помещения) должен проходить регулярное обучение, аттестацию по правильному обращению с защитной одеждой и получать оценку по тем дисциплинам, которые относятся к надлежащему производству стерильных продуктов. Такое обучение должно включать в себя базовые элементы по микробиологии и гигиене с особым акцентом на практику действий в чистых помещениях, контроль контаминации, асептические техники и защиту стерильных продуктов (для тех операторов, которые входят в чистые помещения класса В и (или) осуществляют вмешательства в зоне класса А), а также на потенциальные последствия для безопасности пациента в случае получения нестерильного продукта. Уровень обучения должен основываться на степени критичности операции и той зоне, в которой работает персонал.

7.4. Персонал, имеющий доступ в зоны классов A и B, должен быть обучен смене одежды и правилам поведения в асептических зонах. Соответствие процедурам смены одежды для асептических зон должно оцениваться и подтверждаться, подвергаться периодической повторной оценке (по меньшей мере ежегодно) и включать в себя визуальную и микробиологическую оценку (используя такие точки для мониторинга, как пальцы рук в перчатках, предплечье, грудь и верхнюю часть комбинезона (защитная маска (лоб)). В пункте 9.30 настоящего приложения указаны пределы действия. Безнадзорный доступ в зоны классов A и B, где проводятся или будут проводиться асептические операции, должен предоставляться только соответствующим образом квалифицированному персоналу, который успешно прошел оценку по процедуре смены одежды и принял участие в успешном моделировании асептического процесса (APS).

7.5. Неквалифицированный персонал не должен входить в чистые помещения класса B или зоны класса A в эксплуатируемом состоянии. При необходимости в исключительных случаях производителям следует разработать письменные процедуры, определяющие порядок доступа неквалифицированного персонала в зоны классов A и B. Авторизованный представитель производителя должен осуществлять надзор за неквалифицированным персоналом в процессе проведения им каких-либо действий, а также оценивать влияние таких действий на чистоту соответствующей зоны. Доступ таких лиц должен подвергаться оценке и регистрации в соответствии с требованиями фармацевтической системы качества.

7.6. В наличии должны быть системы, дисквалифицирующие персонал от работы в чистых помещениях (или персонал, которому было дано разрешение на безнадзорный доступ в чистые помещения) на

основании аспектов, включающих в себя продолжающуюся оценку и (или) идентификацию негативных трендов, обнаруженных по результатам анализа программы мониторинга персонала, и (или) после участия в неуспешном моделировании асептического процесса. После дисквалификации необходимо в полном объеме пройти процедуру повторного обучения и повторной квалификации перед тем, как оператор вновь получит разрешение на его дальнейшее участие в асептических операциях. Для операторов, имеющих доступ в чистые помещения класса В или осуществляющих вмешательства в зону класса А, такая реквалификация должна включать в себя рассмотрение вопроса участия в успешном моделировании асептического процесса.

7.7. Высокий уровень личной гигиены и чистоты среди персонала является важным условием для предотвращения избыточного выделения частиц персоналом или повышенного риска микробной контаминации. Персонал, принимающий участие в производстве стерильных продуктов, должен быть проинструктирован о необходимости сообщать информацию о каких-либо особых состояниях своего здоровья или заболеваниях, которые могут стать причиной выделения атипичного количества или типов контаминантов и, следовательно, препятствовать доступу в чистые помещения. Состояния здоровья и действия, предпринимаемые в отношении персонала, представляющего чрезмерную микробиологическую опасность, должны определяться назначенным компетентным лицом и описываться в процедурах.

7.8. Персонал, участвовавший в процессе работы с материалами из тканей человека, животных или культурами микроорганизмов, отличных от тех, которые используются в имеющемся процессе производства, или осуществлявший какие-либо действия, способные оказать негативное влияние на качество продукта (например, микробная контаминация), не

должен входить в чистые помещения до тех пор, пока им не будут соблюдены и задокументированы четко определенные и эффективные процедуры по деконтаминации и входу в чистые помещения.

7.9. Наручные часы, макияж, ювелирные украшения и другие личные вещи такие как мобильные телефоны и любые другие, не являющиеся необходимыми предметы, не допускаются в чистых помещениях. Использование электронных устройств в чистых помещениях (например, мобильных телефонов и планшетов, предназначенных их производителем исключительно для использования в чистых помещениях) допускается в случае, если они имеют соответствующий дизайн, позволяющий получить результаты их очистки и дезинфекции, соответствующие классу чистоты помещения, внутри которого они используются. Использование и дезинфекция указанных устройств должны быть включены в стратегию контроля контаминации.

7.10. Смена одежды для чистых помещений и мытье рук должны осуществляться с соблюдением письменной процедуры, разработанной для минимизации контаминации одежды для чистых помещений и (или) переноса контаминантов в чистые зоны.

7.11. Одежда и ее качество должны быть соответствующими для процесса и класса рабочей зоны. Одежду необходимо носить таким образом, который защищает продукт от контаминации. Если тип выбираемой одежды должен обеспечить защиту оператора от продукта, он не должен ставить под угрозу защиту продукта от контаминации. Одежда должна проверяться визуально на ее чистоту и целостность непосредственно перед и после ее надевания. Целостность одежды должна проверяться и при выходе. В отношении простерилизованной одежды и средств защиты глаз, особое внимание должно уделяться тому, что они подверглись соответствующей стерилизации, определенный для

них срок хранения не превышен, и их упаковка подвергалась визуальной проверке целостности перед использованием. Многоразовая одежда (включая средства защиты глаз) должна заменяться в случае обнаружения ее повреждения или с установленной периодичностью, определенной в ходе квалификационных исследований. Квалификация одежды должна предусматривать любые необходимые требования по ее тестированию (включая повреждение одежды, которое может не быть обнаружено при проведении только исключительно визуальной проверки).

7.12. Одежда должна выбираться таким образом, чтобы ограничивать выделение частиц при движениях операторов.

7.13. Описание одежды, необходимой для каждого класса чистоты, представлено ниже:

i. класс B (включая доступ (вмешательства) в зону класса A): соответствующая одежда, специально предназначенная для ношения под простерилизованным костюмом, надеваемая до начала переодевания (согласно пункту 7.14 настоящего приложения). Соответствующим образом простерилизованные, неопудренные, каучуковые (латексные) или полимерные перчатки должны быть надеты для переодевания в простерилизованную одежду. Стерильный головной убор должен закрывать все волосы (включая волосяной покров на лице) и, если он является отдельным предметом одежды, а не частью костюма, он должен заправляться в ворот стерильного костюма. Стерильная лицевая маска и стерильные средства защиты глаз (например, защитные очки) должны носиться с целью закрытия всей кожи лица и предотвращения выделения капель и частиц. Необходимо носить соответствующую простерилизованную обувь (например, бахилы). Брючины должны заправляться в обувь, а рукава одежды – во вторую пару стерильных

перчаток, надетую поверх той пары, которая была надета перед переодеванием. Защитная одежда должна сводить к минимуму выделение волокон или механических частиц, а также удерживать частицы, выделяемые телом. Выделение частиц одеждой и эффективность удержания одеждой частиц следует оценивать при квалификации одежды. Одежда должна быть упакована и сложена таким образом, чтобы операторы могли переодеваться не касаясь внешней поверхности одежды, а также чтобы предотвратить касание одеждой пола во время переодевания;

ii. класс C: волосы, борода и усы должны быть закрыты. Следует носить цельный или состоящий из двух частей брючный костюм, с облегающими манжетами, с высоким воротом, а также соответствующим образом продезинфицированную обувь или бахилы. Они должны сводить выделение волокон и частиц к минимуму.

iii. класс D: волосы, борода и усы должны быть закрыты. Необходимо носить общего назначения защитный костюм и соответствующим образом продезинфицированную обувь или бахилы. Должны предприниматься соответствующие меры для предотвращения попадания контаминантов из-за пределов чистой зоны;

iv. использование дополнительных средств (включая перчатки и маски для лица) может являться необходимым в зонах классов C и D при осуществлении представляющих риск контаминации операций согласно стратегии контроля контаминации.

7.14. Процедура переодевания в одежду для чистых помещений должна осуществляться в помещениях для переодевания соответствующего класса чистоты для обеспечения поддержания чистоты самой одежды. Уличная одежда, включая носки (за исключением личного нательного белья), не должна заноситься в

помещения для переодевания, ведущие непосредственно в зоны классов B и C. Цельные или состоящие из двух частей брючные технологические костюмы и технологические носки, закрывающие всю длину рук и ног, необходимо надеть перед входом в помещение для переодевания для зон классов B и C. Технологические костюмы и носки не должны представлять риск контаминации для зоны переодевания или процессов.

7.15. При каждом входе каждый оператор, входящий в зоны классов A и B, должен надевать чистую, простерилизованную защитную одежду (включая средства защиты глаз и маски) соответствующего размера. Максимальный период времени, в течение которого простерилизованную одежду можно носить до момента ее замены в течение рабочей смены, должен быть определен в рамках квалификации одежды.

7.16. В процессе выполнения работ перчатки должны подвергаться регулярной дезинфекции. Одежда и перчатки должны незамедлительно заменяться в случае если они повреждены или представляют собой любой риск контаминации продукта.

7.17. Многоразовую одежду для чистых помещений необходимо стирать в прачечных, надлежащим образом отделенных от операций по производству, с использованием прошедшего квалификацию процесса, обеспечивающего отсутствие повреждения и (или) контаминации одежды волокнами или частицами в процессе многократной стирки в прачечной. Используемые прачечные не должны представлять риски контаминации или перекрестной контаминации. Несоответствующее обращение с одеждой и ее несоответствующее использование могут привести к повреждению волокон и повысить риск выделения частиц. После стирки и перед упаковкой одежда должна подвергаться

визуальной проверке на наличие повреждений и визуальную чистоту. Процессы управления одеждой должны оцениваться и определяться в рамках программы по квалификации одежды и должны включать в себя максимальное количество циклов ее стирки и стерилизации.

7.18. Деятельность в чистых зонах, не являющаяся критической для процессов производства, должна поддерживаться на минимальном уровне, в особенности, при выполнении асептических операций. Движения персонала должны быть медленными, контролируемыми и методичными для предотвращения избыточного выделения частиц и микроорганизмов в результате слишком энергичных действий. Операторы, осуществляющие асептические операции, должны постоянно соблюдать асептические техники для предотвращения изменений в воздушных потоках, способствующих попаданию воздуха более низкого качества в критическую зону. Движения в непосредственной близости от критической зоны должны ограничиваться, следует избегать формирования препятствий на пути однонаправленного потока воздуха (первичного воздуха). Обзор исследований с визуализацией воздушного потока должен рассматриваться в качестве компонента программы обучения персонала.

## 8. Производство и специальные технологии

### Продукты, подвергаемые финишной стерилизации

8.1. Приготовление компонентов и материалов должно осуществляться по меньшей мере в чистом помещении класса D, чтобы ограничить риски микробной контаминации, контаминации эндотоксинами (пирогенами) и частицами, чтобы продукт был пригодным для стерилизации. Если продукт находится под высоким или

необычным риском микробной контаминации (например, продукт активно поддерживает рост микроорганизмов, продукт должен храниться в течение длительного периода времени до наполнения, или продукт подвергается обработке преимущественно в незакрытых емкостях), то процесс приготовления должен осуществляться как минимум в классе С. Приготовление мазей, кремов, суспензий и эмульсий должно осуществляться как минимум в классе С перед финишной стерилизацией. Особые указания, касающиеся ветеринарных лекарственных средств, подвергающихся финишной стерилизации, изложены в приложении № 4 к Правилам.

8.2. Первичная упаковка и ее компоненты должны очищаться с использованием прошедших валидацию процессов для обеспечения соответствующего контроля контаминации частицами, эндотоксинами (пирогенами) и контроля бионагрузки.

8.3. Наполнение продуктов, подлежащих финишной стерилизации, необходимо осуществлять по меньшей мере в классе С.

8.4. Если стратегия контроля контаминации определяет, что продукт нельзя подвергать риску контаминации со стороны производственной среды, например, из-за того, что операция наполнения является длительной, контейнеры имеют широкое горло или подвергаются воздействию среды в течение нескольких секунд перед их закрытием, то продукт подлежит наполнению в зоне класса А с производственной средой как минимум класса С.

8.5. Обработка нерасфасованного раствора должна включать в себя (по возможности) этап фильтрации с использованием фильтра, удерживающего микроорганизмы, для снижения уровней бионагрузки и концентрации частиц перед наполнением продукта в первичную

упаковку, также должно быть определено максимально допустимое время между стадиями приготовления и наполнения продукта.

8.6. Примеры операций, осуществляемых в разных классах, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Примеры операций и классы для операций приготовления и обработки продукции, подвергающейся финишной стерилизации

| | |
|---|---|
| Класс A | наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации |
| Класс C | приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации. Наполнение продукции |
| Класс D | приготовление растворов и компонентов для последующего наполнения |

Асептическое приготовление и обработка

8.7. Асептический процесс должен быть четко определен. Риски, связанные с асептическими процессами, и связанные с ними требования должны быть определены, оценены и контролироваться соответствующим образом. Стратегия площадки по контролю контаминации должна четко определять критерии приемлемости для мероприятий контроля, а также требования для мониторинга и анализа их эффективности. Методы и процедуры по контролю таких рисков должны быть описаны и внедрены. Принятые остаточные риски должны быть оформлены документально.

8.8. В соответствии со стратегией контроля контаминации площадки должны осуществляться соответствующие меры предосторожности, направленные на минимизацию микробной контаминации, контаминации эндотоксинами (пирогенами) и частицами, в процессе подготовки асептической среды, в ходе всех стадий обработки (включая стадии до и после стерилизации нерасфасованного продукта) и

до момента, когда продукт подлежит укупорке (запайке) в своем контейнере (первичной упаковке). Присутствие материалов, склонных к выделению частиц и волокон, в чистых помещениях должно сводиться к минимуму.

8.9. По возможности, для снижения необходимости критических вмешательств в зоне класса А, и для минимизации риска контаминации следует рассмотреть использование такого оборудования, как барьерная система ограниченного доступа, изоляторы или другие системы. Также можно рассмотреть использование средств роботизации и автоматизации процессов для исключения прямых критических вмешательств со стороны человека (например, сухожаровой туннель, автоматизированная загрузка лиофилизатора, стерилизация на месте).

8.10. Примеры операций, осуществляемых в разных классах, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Примеры операций и классы для операций приготовления в асептических условиях

| | |
|---|---|
| Класс А | асептическая сборка оборудования наполнения<br>соединения, осуществляемые в асептических условиях (когда воздействию среды подвергаются простерилизованные, контактирующие с продуктом поверхности), которые находятся за финальным фильтром стерилизующего класса. По возможности такие соединения должны стерилизоваться посредством стерилизации на месте (SIP)<br>асептическое приготовление и смешивание<br>пополнение (подача) стерильными нерасфасованными продуктами, контейнерами и укупорочными материалами<br>извлечение и охлаждение незащищенных (например, неупакованных) изделий из стерилизаторов<br>размещение и передача стерильных компонентов первичной упаковки на линии асептического розлива (когда они не обернуты) |

| | |
|---|---|
| | асептическое наполнение, запаивание контейнеров (например, ампул), закрытие флаконов, передача открытых или частично закрытых пробками флаконов<br>загрузка лиофилизатора |
| Класс B | производственная среда, непосредственно окружающая зону класса A, предназначенную для асептического приготовления и наполнения (если не используется изолятор)<br>передача или размещение (при обеспечении защиты от воздействия фоновой среды) оборудования, компонентов и вспомогательных предметов (изделий) для последующей передачи в зону класса A |
| Класс C | приготовление растворов, подлежащих фильтрации, включая отбор проб и взвешивание |
| Класс D | очистка оборудования<br>обращение с компонентами, оборудованием и комплектующими после мойки (очистки)<br>сборка под потоком воздуха, прошедшего HEPA фильтр, очищенных компонентов, оборудования и комплектующих перед стерилизацией<br>сборка закрытых и простерилизованных одноразовых систем, с использованием устройства для встроенных стерильных соединений |

8.11. Для стерильных продуктов, финальный состав которых не может быть профильтрован, следует учитывать следующее:

i. все оборудование, контактирующее с продуктом и компонентами, должно стерилизоваться перед использованием;

ii. все исходные материалы или промежуточная продукция должны стерилизоваться и добавляться асептическим путем;

iii. нерасфасованные растворы или промежуточная продукция должны стерилизоваться.

8.12. Распаковка, сборка и подготовка простерилизованного оборудования, компонентов и вспомогательных материалов, имеющих прямой или непрямой контакт с продуктом, должны осуществляться как асептические процессы и проводиться в зоне класса A с производственной средой класса B. Настройка линии наполнения и

наполнение стерильного продукта должны осуществляться как асептический процесс и проводиться в зоне класса А с производственной средой класса В. Если используется изолятор, производственная среда должна соответствовать положениям пункта 4.20 настоящего приложения.

8.13. Приготовление и наполнение стерильных продуктов, например, мазей, кремов, суспензий и эмульсий, должны осуществляться в зоне класса А с производственной средой класса В, если продукт и компоненты подвергаются воздействию со стороны производственной среды, и продукт впоследствии не фильтруется (через фильтр стерилизующего класса) или не подвергается финишной стерилизации. Если используется изолятор или барьерная система ограниченного доступа (RABS), производственная среда должна соответствовать требованиям, установленным пунктом 4.20 настоящего приложения.

8.14. Асептические соединения должны осуществляться в зоне класса А с производственной средой класса В, если они впоследствии не стерилизуются на месте или не осуществляются с помощью устройств для встроенных стерильных соединений, которые минимизируют любую потенциальную контаминацию со стороны окружающей производственной среды. Стерильные соединительные устройства должны быть спроектированы таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

Если используется изолятор, производственная среда должна соответствовать пункту 4.20 настоящего приложения. Асептические соединения должны соответствующим образом оцениваться, а их эффективность – проверяться. Требования к устройствам для встроенных стерильных соединений указаны в пунктах 8.129 и 8.130 настоящего приложения.

8.15. Асептические манипуляции (включая невстроенные стерильные соединения) должны сводиться к минимуму посредством использования соответствующих проектных решений, например, посредством использования предварительно собранного и простерилизованного оборудования. При наличии технической возможности трубопроводы и оборудование, контактирующие с продуктом, должны быть предварительно собранными и подвергаться стерилизации на месте.

8.16. Должен быть утвержденный перечень разрешенных и квалифицированных вмешательств (как неотъемлемых, так и корректирующих), которые могут возникать в процессе производства согласно пункту 9.34 настоящего приложения. Вмешательства должны быть тщательно спланированы, чтобы обеспечить эффективное сведение к минимуму риска контаминации производственной среды, процесса и продукта. Процесс планирования вмешательств должен учитывать любые влияния на воздушные потоки, критические поверхности и продукты. По возможности, следует использовать проектные решения, направленные на минимизацию влияния операторов в процессе осуществления вмешательств. Постоянно должны соблюдаться асептические техники (включая соответствующее использование стерильных инструментов для осуществления манипуляций). Процедуры, перечисляющие типы неотъемлемых и корректирующих вмешательств, а также описывающие способы их осуществления, должны в первую очередь подвергаться оценке посредством процесса управления рисками и моделирования асептического процесса и поддерживаться в актуальном состоянии. Неквалифицированные вмешательства следует применять в исключительных случаях с должным рассмотрением рисков, связанных с такими вмешательствами, а также

при одобрении (разрешении) со стороны службы качества. Детали проведенного вмешательства должны подвергаться оценке рисков, регистрироваться и в полном объеме расследоваться в рамках фармацевтической системы качества производителя. Любые неквалифицированные вмешательства должны подвергаться тщательной оценке со стороны отдела качества и рассматриваться в процессе принятия решений о выпуске серий.

8.17. Факты вмешательств и остановок должны регистрироваться в досье на серии. Каждая остановка линии или факт вмешательства должны в достаточном объеме оформляться документально в досье на серии с указанием соответствующего времени продолжительности события и операторов, принявших участие в таких событиях, согласно пункту 9.34 настоящего приложения.

8.18. Продолжительность каждого этапа асептического приготовления и обработки должна быть сведена к минимуму и ограничиваться определенным и валидированным максимальным временем, включая:

i. время хранения между очисткой, сушкой и стерилизацией оборудования, компонентов и контейнеров;

ii. время хранения простерилизованного оборудования, простерилизованных компонентов и контейнеров перед использованием и в процессе наполнения (сборки);

iii. время, в течение которого среда в барьерной системе или в изоляторе сохраняет деконтаминированное состояние перед использованием;

iv. время между началом приготовления продукта и его стерилизацией или фильтрацией через удерживающий микроорганизмы фильтр (если применимо) до окончания процесса асептического

наполнения. Должно быть установлено максимально допустимое время хранения для каждого продукта с учетом его состава и установленного способа хранения;

v. время хранения простерилизованного продукта до наполнения;

vi. время асептического процесса;

vii. время наполнения.

8.19. Необходимо регулярно осуществлять наблюдение за асептическими операциями (включая моделирование асептического процесса (APS)) персоналом, обладающего специальными знаниями в области асептической обработки, с целью проверки правильности выполнения операций, включая поведение каждого оператора в чистом помещении и устранения ненадлежащих действий (в случае их обнаружения).

Финальная обработка стерильных продуктов

8.20. Открытые контейнеры (первичные упаковки) должны быть защищены зоной класса А, окруженной производственной средой в соответствии с пунктом 4.20 настоящего приложения, частично укупоренные флаконы или преднаполненные шприцы должны находиться в условиях, установленных пунктом 8.126 настоящего приложения.

8.21. Контейнеры (первичные упаковки) должны быть надлежащим образом укупорены соответствующими способами, прошедшими валидацию.

8.22. Если конечные контейнеры закрываются методом запаивания (например, «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS), «формование – наполнение – запаивание» (FFS), пакеты с парентеральными средствами малого или большого объема (SVP и LVP), стеклянные или

пластиковые ампулы), то критические параметры и переменные, влияющие на целостность запаивания, должны подвергаться оценке, определению, эффективному контролю и мониторингу в процессе выполнения операций. Стеклянные ампулы, контейнеры BFS, контейнеры малого объема, закрытые методом запаивания, должны подвергаться 100 %-ному контролю целостности с использованием валидированных методик. Для контейнеров большого объема (> 100 мл), закрываемых методом запаивания, сокращенный отбор проб может являться приемлемым при наличии научного обоснования и сведений, демонстрирующих постоянство существующего процесса и высокий уровень технологического контроля (контроля процесса). Следует отметить, что визуальная инспекция не рассматривается в качестве приемлемой методики проверки целостности.

8.23. Образцы продуктов, получаемых с использованием систем, отличных от запаивания, должны отбираться и проверяться на целостность с использованием валидированных методик. Периодичность проведения контроля должна основываться на знаниях и опыте в отношении используемых систем упаковки (укупорки). Необходимо использовать научно обоснованный план отбора проб. Количество образцов должно основываться на такой информации, как информация об управлении поставщиками, спецификации на компоненты упаковки и знания о технологических процессах.

8.24. Контейнеры, укупоренные под вакуумом, должны проверяться на сохранение вакуума спустя соответствующий, предварительно определенный, период времени до сертификации и выпуска, а также в течение срока годности.

8.25. Валидация целостности системы упаковки (укупорки) должна учитывать соответствующие требования, касающиеся транспортировки

или отгрузки и способные негативно повлиять на целостность системы упаковки (укупорки) (например, в результате потери давления или воздействия экстремальных температур).

8.26. Если оборудование, используемое для обжима колпачков, может генерировать большие количества нежизнеспособных частиц, должны приниматься меры по предотвращению контаминации частицами (например, размещение такого оборудования в физически отдельной станции, оснащенной соответствующей вытяжкой воздуха).

8.27. Обжим колпачков на флаконах, наполненных в асептических условиях, может проводиться как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептического процесса. В последнем случае флаконы должны защищаться зоной класса А до того момента, пока не покинут асептическую зону, после этого укупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи воздуха класса А до момента обжима их колпачками. Производственная среда для подачи воздуха класса А должна соответствовать, по меньшей мере, требованиям класса D. Если обжим осуществляется вручную, он должен выполняться либо в условиях класса А в соответствующим образом спроектированном изоляторе, либо в зоне класса А с производственной средой класса В.

8.28. Если обжим колпачков на флаконах, наполненных асептическим путем, осуществляется в условиях чистого процесса за пределами асептической зоны посредством защиты подачей воздуха класса А, то флаконы без пробки или флаконы со смещенными пробками должны отбраковываться до стадии обжима колпачков. В наличии должны иметься соответствующим образом квалифицированные автоматизированные методы для проверки высоты пробки.

8.29. Если на стадии обжима требуется осуществление вмешательства оператора, должны использоваться соответствующие технологические и организационные мероприятия для предотвращения прямого контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации. Для обеспечения необходимых условий предпочтительно использовать технологии барьерной системы ограниченного доступа (RABS) или изоляторы.

8.30. Все наполненные контейнеры с парентеральными продуктами должны проверяться индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других дефектов. Классификация и степень критичности дефектов должны определяться в процессе квалификации и основываться на рисках и исторических знаниях. Факторы, требующие рассмотрения, включают в себя следующее (но не ограничиваются этим): потенциальное влияние дефекта на пациента и способ применения. Различные типы дефектов должны быть классифицированы, а процесс производства серии проанализирован. В отношении серий с нетипичным уровнем дефектов в сравнении с обычным уровнем дефектов для данного процесса (на основании рутинных данных и трендов) должно проводиться расследование. Должна формироваться и поддерживаться библиотека дефектов, включающая в себя все известные типы дефектов. Такая библиотека дефектов должна использоваться для обучения производственного персонала и персонала службы обеспечения качества. Критические дефекты не должны обнаруживаться в процессе последующего отбора проб и контроля приемлемых контейнеров. При любом впоследствии обнаруженном критическом дефекте должен инициироваться процесс расследования, так как это указывает на потенциальный сбой первоначального процесса проверки.

8.31. Если проверка проводится вручную, она должна проводиться в подходящих и контролируемых условиях освещения и фона. Скорость проверки должна соответствующим образом контролироваться и квалифицироваться. Операторы, осуществляющие проверку, должны по меньшей мере ежегодно проходить проверку зрения (в том числе при надетых линзах, если они обычно носят линзы). Квалификация операторов должна проводиться с использованием соответствующих образцов из библиотеки дефектов производителя, и принимая во внимание сценарии наихудшего случая (например, время проверки, скорость линии, осуществляющей подачу продукта оператору по конвейеру, размер контейнера или усталость оператора). Также необходимо учитывать результаты проверки зрения. Вероятность снижения концентрации внимания оператора должна быть сведена к минимуму, процесс проверки должен проводиться с частыми перерывами необходимой продолжительности.

8.32. Если используются автоматизированные методы проверки, процесс проверки должен валидироваться для подтверждения возможности обнаружения известных дефектов (способных повлиять на качество или безопасность продукта) и эквивалентности такого процесса (или его более высокой эффективности) в сравнении с методами проверки, осуществляемыми вручную. Работоспособность оборудования должна проверяться с использованием образцов с репрезентативными дефектами до начала работы, а также с регулярной периодичностью на протяжении проверки серии.

8.33. Результаты проверки должны регистрироваться, должны определяться тренды по типам дефектов и их количеству. Тренды по количеству брака для различных типов дефектов должны основываться на статистических принципах. В случае обнаружения негативных

трендов в рамках расследования должно оцениваться влияние на продукт, уже находящийся на рынке.

## Стерилизация

8.34. Если возможно, готовый продукт должен подвергаться финишной стерилизации с использованием прошедшего валидацию и контролируемого процесса стерилизации, так как она обеспечивает более высокую степень обеспечения стерильности в сравнении с прошедшими валидацию и контролируемыми процессами стерилизующей фильтрации и (или) асептической обработки. Если продукт не может подвергаться финишной стерилизации, следует рассмотреть использование конечной термической обработки после окончания процесса асептического производства для обеспечения более высокой гарантии стерильности.

8.35. Выбор, проектирование и размещение оборудования и цикл (программа), используемые для стерилизации, должны основываться на научных принципах и данных, демонстрирующих повторяемость и надежность процесса стерилизации. Все параметры должны быть определены, а критические параметры должны контролироваться, подвергаться мониторингу и регистрироваться.

8.36. Все процессы стерилизации должны быть валидированы. Валидационные исследования должны принимать во внимание состав продукта, условия хранения и максимальное время между началом приготовления продукта или материала для стерилизации и его стерилизацией. Перед внедрением любого процесса стерилизации необходимо определить его пригодность для продукта и оборудования, а также провести валидацию его эффективности с целью постоянного достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа обрабатываемой загрузки обязательно с проведением физических

измерений и, где целесообразно, с использованием биологических индикаторов. Для эффективной стерилизации необходимо, чтобы все составляющие, в том числе продукт, поверхности оборудования и компоненты, подвергались необходимой обработке, а сам процесс стерилизации должен проектироваться так, чтобы обеспечить его эффективность.

8.37. Следует обратить особое внимание, если применяемый метод стерилизации не описан в действующем издании Фармакопеи или используется для продукта, не являющегося простым водным раствором. По возможности предпочтительным является метод термической стерилизации.

8.38. Для всех процессов стерилизации должны быть установлены валидированные схемы загрузки, которые должны подвергаться периодической ревалидации. Максимальная и минимальная загрузки также должны рассматриваться в качестве компонента общей стратегии валидации загрузок.

8.39. Валидность процесса стерилизации должна проверяться и анализироваться с установленной частотой в зависимости от риска. Циклы термической стерилизации необходимо ревалидировать не реже одного раза в год для схем загрузок, считающихся наихудшим случаем. Другие схемы загрузки должны подвергаться валидации с частотой, обоснованной в стратегии контроля контаминации (CCS).

8.40. Рутинные рабочие параметры должны устанавливаться и соблюдаться для всех процессов стерилизации (например, физические параметры и схемы загрузки).

8.41. Должны быть предусмотрены механизмы обнаружения цикла стерилизации, несоответствующего утвержденным валидированным параметрам. Любая неудачная стерилизация или стерилизация,

отклоняющаяся от валидированного процесса (например, наличие более длительных или кратковременных фаз, таких как, циклы нагревания), должна быть расследована.

8.42. Подходящие биологические индикаторы, размещенные в соответствующих точках, могут рассматриваться только как дополнительный метод контроля поддержания валидированного статуса процесса стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями производителя. Если биологические индикаторы используются для подтверждения валидированного статуса и (или) мониторинга процесса стерилизации (например, обработка оксидом этилена), положительные контрольные тесты должны проводиться для каждого цикла стерилизации. При использовании биологических индикаторов должны соблюдаться строгие меры предосторожности для предотвращения переноса микробной контаминации в производство или другие процессы контроля. Результаты, полученные после применения биологических индикаторов, не должны использоваться отдельно без учета других критических параметров и элементов дизайна процесса.

8.43. Надежность (достоверность) биологических индикаторов является важным фактором. Поставщики должны быть квалифицированны, а условия транспортирования и хранения должны контролироваться, чтобы качество биологических индикаторов не снижалось. Перед использованием новой серии (партии) биологических индикаторов необходимо проверить популяцию, чистоту и подлинность микроорганизма-индикатора. Для других критических параметров (например, величина D, величина Z) обычно может использоваться сертификат серии, предоставляемый квалифицированным поставщиком.

8.44. Следует четко определить меры, обеспечивающие разделение продуктов, оборудования и компонентов, прошедших и не прошедших стерилизацию. Оборудование, используемое для перемещения продуктов (корзины или лотки), части оборудования и (или) компоненты должны четко маркироваться (или отслеживаться электронно) с указанием наименования материала, номера серии продукта, а также с указанием того, были они простерилизованы или нет. Индикаторы (такие, как лента для автоклавирования или индикаторы облучения) могут использоваться для указания того, подверглась ли серия (или часть серии материала, компонента, оборудования) процессу стерилизации или нет. Однако такие индикаторы указывают только на факт проведения процесса стерилизации, но не говорят о стерильности продукта или достижении необходимого уровня обеспечения стерильности.

8.45. Записи по стерилизации должны быть в наличии для каждого цикла стерилизации. У каждого цикла должен быть уникальный идентификатор. Соответствие записей должно анализироваться и одобряться в рамках процедуры по сертификации и выпуску серий.

8.46. Если требуется, материалы, оборудование и компоненты должны стерилизоваться с использованием прошедших валидацию методов, подходящих для определенного материала. После стерилизации должна обеспечиваться соответствующая защита, направленная на предотвращение возможности повторной контаминации. Если простерилизованные предметы (изделия) не используются сразу же после стерилизации, они должны храниться в соответствующей закрытой упаковке и для них должно быть установлено максимальное время хранения. При наличии обоснования компоненты, упакованные в несколько слоев стерильной упаковки, не требуют хранения в чистом помещении в случае, если целостность и конфигурация стерильной

упаковки позволяют легко проводить ее дезинфекцию операторами при передаче в зону класса А (например, при использовании нескольких стерильных слоев, удаляемых по мере передачи изделия из более низкого класса в более высокий). Если защита обеспечивается посредством локализации в герметичной упаковке, такой процесс упаковки должен осуществляться до стерилизации.

8.47. Если материалы, оборудование, компоненты и дополнительные материалы стерилизуются в закрытой упаковке и передаются в класс А, их передача должна осуществляться с помощью соответствующих прошедших валидацию методов (например, через тамбур-шлюзы или передаточные окна) с проведением дезинфекции внешней поверхности закрытой упаковки. Также следует рассмотреть возможность использования системы (портов) быстрой передачи (RTP). В отношении таких методов должно быть подтверждено, что они позволяют эффективно контролировать потенциальный риск контаминации класса А и класса В, а эффективность процедуры дезинфекции должна быть подтверждена в отношении снижения уровня контаминации на поверхности упаковки до приемлемого уровня для того, чтобы передать эти закрытые упаковки в класс А и В.

8.48. Если материалы, оборудование, компоненты и вспомогательные материалы стерилизуются в закрытой упаковке или контейнерах, процесс упаковки должен подвергаться квалификации для минимизации риска контаминации частицами, микроорганизмами, эндотоксинами (пирогенами) или химической контаминации, а также для оценки совместимости с выбранным методом стерилизации. Процесс упаковки должен быть валидирован. При валидации следует учитывать целостность стерильной защитной барьерной системы, а также максимальное время хранения до стерилизации и максимальный срок

годности, установленный для простерилизованных закрытых упаковок или контейнеров. Целостность стерильной защитной барьерной системы для каждой из простерилизованных закрытых упаковок или контейнеров должна проверяться до использования.

8.49. Для материалов, оборудования, компонентов и вспомогательных материалов, которые не являются частями, вступающими в прямой или непрямой контакт с продуктом, но являются необходимыми для асептической обработки и при этом не могут быть простерилизованы, в наличии должен быть эффективный и прошедший валидацию процесс дезинфекции и передачи. После дезинфекции такие предметы должны защищаться для предотвращения возможности их повторной контаминации. Такие предметы, а также другие компоненты, представляющие собой потенциальные пути возникновения контаминации, должны быть включены в программу мониторинга производственной среды.

Термическая стерилизация

8.50. Каждый цикл термической стерилизации должен регистрироваться в электронном или бумажном виде с использованием оборудования, обладающего соответствующей точностью и прецизионностью. Система должна иметь защиту и (или) дублирование управляющих и осуществляющих мониторинг инструментов для обнаружения цикла, не соответствующего валидированным параметрам цикла, и прерывания или отказа от такого цикла (например, посредством использования сдвоенных (двойных) датчиков, подключенных к независимым системам управления и мониторинга).

8.51. Положение температурных датчиков, используемых для управления и (или) регистрации, а также для корректной регистрации и

представления рутинных условий цикла должно определяться в процессе валидации и выбираться на основании дизайна системы. Валидационные испытания должны разрабатываться для демонстрации правильности расположения управляющих и регистрирующих датчиков системы, а также должны включать в себя проверку функционирования и расположения таких датчиков путем использования независимых датчиков для мониторинга, расположенных в тех же точках при валидации.

8.52. Вся загрузка должна достичь необходимой температуры до начала измерения времени стерилизации. Для циклов стерилизации, контролируемых с помощью референтного датчика внутри загрузки, особое внимание следует уделить подтверждению того, что температурные показания датчика в загрузке контролируются в пределах температурного диапазона, установленного до начала цикла.

8.53. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны предприниматься меры для предотвращения контаминации стерилизованной загрузки в процессе охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продуктом или простерилизованным материалом, должны стерилизоваться.

8.54. В тех случаях, когда разрешен выпуск по параметрам, должна использоваться устойчивая система для валидации жизненного цикла продукта и рутинного мониторинга процесса производства. Такая система должна периодически проверяться. Дальнейшие указания в отношении выпуска по параметрам представлены в приложении № 17 к Правилам.

Стерилизация влажным теплом

8.55. Стерилизация влажным теплом может осуществляться с использованием пара (прямой или непрямой контакт) или с использованием других систем, например, системы с перегретой водой (каскадные или иммерсионные циклы), применяемые для контейнеров, которые могут повреждаться при использовании других вариантов цикла (например, контейнеры BFS или пластиковые мешки).

8.56. Предметы, подлежащие стерилизации, кроме продуктов в герметичных контейнерах, должны быть сухими, упакованными в защитную барьерную систему, дающую возможность удаления воздуха и проникновения пара и предотвращающую возможность повторной контаминации после стерилизации. При извлечении из стерилизатора все загруженные предметы должны быть сухими. Сухость загрузки должна быть подтверждена проведением визуальной инспекции как части контроля процесса стерилизации.

8.57. Для цикла стерилизации пористых материалов (твердых предметов) время, температура и давление должны использоваться для мониторинга процесса и регистрироваться. Каждое простерилизованное изделие должно проверяться на наличие повреждений, целостность упаковочного материала и наличие влаги при извлечении из автоклава. Любое изделие, не удовлетворяющее требованиям, следует удалить из производственной зоны и провести расследование.

8.58. Для автоклавов, способных осуществлять циклы стерилизации с предварительным вакуумированием, на протяжении всего периода стерилизации следует регистрировать температуру у дренажа камеры. Где применимо, могут использоваться датчики в загрузке, однако управляющая система должна оставаться связанной с

валидацией загрузки. Для систем стерилизации на месте температура должна регистрироваться в соответствующих точках дренирования конденсата на протяжении всего периода стерилизации.

8.59. Валидация циклов стерилизации для пористых материалов должна включать в себя расчет времени уравновешивания, времени экспозиции, связь между давлением и температурой и диапазон минимальной (максимальной) температуры в процессе экспозиции. Валидация циклов стерилизации для жидкостей должна включать в себя температуру, время и (или) $F_0$. Для критических параметров процесса должны быть определены пределы (включая соответствующие допуски) и параметры, которые должны быть подтверждены как часть валидации стерилизации и как критерий приемлемости для рутинных циклов.

8.60. Проверка герметичности стерилизатора должна проводиться периодически (как правило, еженедельно), если стадия вакуумирования является частью цикла или если система после стерилизации возвращается к давлению ниже давления среды, окружающей стерилизатор.

8.61. Должно быть обеспечено удаление воздуха перед стерилизацией и в ходе нее, если процесс стерилизации включает в себя продувку воздухом (например, для загрузок пористых материалов в автоклав, для камер лиофилизаторов). Для автоклавов это требование должно включать проведение тестового цикла удаления воздуха (как правило проводится ежедневно) или использование системы обнаружения воздуха. Схемы стерилизуемых загрузок должны разрабатываться таким образом, который способствует эффективному удалению воздуха и свободному дренированию загрузки, предотвращая накопление конденсата.

8.62. Деформация и повреждение нежестких контейнеров, подвергающихся финишной стерилизации (например, контейнеров, BFS или FFS), должны предотвращаться посредством соответствующей разработки и контроля цикла (например, установки правильного давления, скоростей нагревания и охлаждения, а также определением схем загрузки).

8.63. Если используются системы стерилизации на месте (например, для стерилизации постоянных трубопроводов, резервуаров и камер лиофилизатора), то каждая система должна соответствующим образом проектироваться и валидироваться для обеспечения того, что все компоненты системы подвергаются необходимой обработке. Для системы необходимо осуществлять мониторинг температуры, давления и времени в соответствующих точках в процессе рутинного использования для подтверждения эффективной и воспроизводимой стерилизации всех зон. Должно быть продемонстрировано, что эти точки репрезентативные и коррелируются с точками, нагрев в которых по данным первичной и периодической валидации происходит медленнее всего. После завершения стерилизации системы методом стерилизации на месте до начала ее использования она должна оставаться целостной и, когда требуют операции, поддерживаться под избыточном давлением или оснащаться стерилизующими дыхательными фильтрами.

8.64. В циклах загрузок с жидкостями, когда в качестве передающей тепло среды используется перегретая вода, вода должна постоянно достигать всех необходимых контактных точек. Первоначальные квалификационные испытания должны включать в себя температурное картирование всей загрузки. Должны проводиться рутинные проверки оборудования, гарантирующие, что форсунки (через

которые подается вода) не блокируются, а дренажи остаются свободными от загрязнений.

8.65. Валидация стерилизации жидких загрузок в автоклаве с перегретой водой должна включать в себя температурное картирование всей загрузки, а также исследования проникновения тепла и воспроизводимости. Все части загрузки должны нагреваться равномерно и достигать необходимой температуры в течение установленного времени. Датчики, используемые для рутинного мониторинга температуры, должны коррелироваться с точками наихудшего случая, определенными в процессе квалификации.

## Сухожаровая стерилизация

8.66. Сухожаровая стерилизация использует высокие температуры воздуха или газа для стерилизации продукта или изделия. Она, в частности, используется для термического удаления таких трудноустраняемых термически устойчивых контаминантов, как эндотоксины (пирогены), и часто используется при подготовке компонентов для асептического наполнения. Комбинация времени и температуры, воздействию которых подвергаются продукт, компоненты или оборудование, должна приводить к соответствующему и воспроизводимому уровню летальности и (или) инактивации (удалению) эндотоксинов (пирогенов) при рутинной эксплуатации в установленных пределах. Процесс сухожаровой стерилизации может осуществляться в сухожаровом шкафу или в ходе непрерывной обработки в туннеле (например, для стерилизации и депирогенизации стеклянных контейнеров).

8.67. Туннели сухожаровой стерилизации (депирогенизации) должны иметь конфигурацию, при которой воздушный поток защищает

целостность и работоспособность стерилизующей зоны класса А, поддерживая перепады давления и воздушный поток в туннеле. Профили перепадов давления должны подвергаться оценке. Должно оцениваться влияние любого изменения воздушного потока для обеспечения сохранения профиля нагревания. Весь воздух, подаваемый в туннель, должен проходить по меньшей мере через HEPA фильтр, в отношении которого должны проводиться периодические испытания для демонстрации целостности воздушного фильтра (по меньшей мере дважды в год). Любые части туннеля, вступающие в контакт с простерилизованными компонентами, должны подвергаться соответствующей стерилизации или дезинфекции. В ходе валидации и (или) рутинного процесса должны рассматриваться следующие критические параметры процесса (но не ограничиваться этим):

i. скорость движения ленты или время выдержки в стерилизующей зоне;

ii. температура (минимальная и максимальная температура);

iii. проникновение тепла в материал;

iv. распределение тепла (однородность нагрева);

v. воздушные потоки, определяемые профилями перепадов давления, коррелирующие с результатами исследований по распределению и проникновению тепла.

8.68. Если термический процесс используется как часть процесса депирогенизации в отношении оборудования (материала), контактирующего с компонентами или продуктом, должны проводиться валидационные исследования, демонстрирующие, что процесс обеспечивает соответствующее значение $F_h$ и приводит к снижению концентрации эндотоксинов минимум на три $\log_{10}$. Если это достигается, дополнительного подтверждения стерилизации не требуется.

8.69. В процессе валидации должны использоваться контейнеры с внесенными эндотоксинами, обращение с которыми должно осуществляться осторожно с проведением последующей полной количественной сверки. Контейнеры должны быть репрезентативными в отношении обычно обрабатываемых материалов (в части состава упаковочных материалов, пористости, размеров, номинального объема). Также необходимо продемонстрировать количественное определение эндотоксинов и эффективность их извлечения.

8.70. Сухожаровые шкафы обычно используются для стерилизации или депирогенизации компонентов первичной упаковки, исходных материалов или активных субстанций, однако они могут использоваться и для других процессов. В них должно поддерживаться положительное давление относительно зон более низкого класса чистоты на протяжении процесса стерилизации и при нахождении простерилизованных объектов после стерилизации, кроме случаев, когда сохраняется целостность упаковки стерильного объекта. Весь воздух, поступающий в шкаф, должен пропускаться через HEPA фильтр. При квалификации и (или) рутинном процессе должны рассматриваться следующие критические параметры процесса (но не ограничиваться этим):

i. температура;

ii. период (время) экспозиции;

iii. давление в камере (при поддержании избыточного давления);

iv. скорость потока воздуха;

v. качество воздуха внутри шкафа;

vi. проникновение тепла в материал (изделие) (медленно нагреваемые точки);

vii. распределение тепла (однородность нагрева);

viii. схемы загрузки и конфигурация изделий, подлежащих стерилизации (депирогенизации), включая минимальную и максимальную загрузки.

Радиационная стерилизация

8.71. Радиационная стерилизация используется преимущественно для стерилизации термочувствительных материалов и продуктов. Ультрафиолетовое излучение не является приемлемым методом стерилизации. Требования, касающиеся стерилизации ионизирующим излучением, указаны в приложении № 12 к Правилам.

8.72. Валидационные процедуры должны учитывать вариабельность плотности продукта и упаковок.

Стерилизация оксидом этилена

8.73. Данный метод должен использоваться только тогда, когда нет другого практически возможного метода. В ходе валидации процесса необходимо продемонстрировать, что отсутствует повреждающее воздействие на продукт и что условия и время, предусмотренные для дегазации, приводят к снижению остаточного содержания оксида этилена и продуктов реакции до приемлемых концентраций, определенных для указанного продукта или материала.

8.74. Необходим прямой контакт между газом и клетками микроорганизмов, поэтому должны приниматься меры предосторожности для предотвращения наличия микроорганизмов, которые могут находиться в виде включений в таких материалах, как кристаллы или высушенный белок. Свойства, пористость и количество упаковочных материалов могут оказывать существенное влияние на процесс стерилизации.

8.75. Перед воздействием газа материалы должны быть приведены к необходимым уровням влажности и температуры для процесса стерилизации. Если для этой подготовки загрузки к стерилизации используется пар, он должен обладать соответствующим качеством. Время, необходимое для такой подготовки, должно быть оптимизировано с учетом необходимости сведения к минимуму времени перед стерилизацией.

8.76. Каждый цикл стерилизации должен подвергаться мониторингу с применением подходящих биологических индикаторов, используя соответствующее количество тестовых единиц, распределенных по загрузке в точках, определенных при валидации в качестве точек наихудшего случая.

8.77. При валидации процесса стерилизации и рутинном мониторинге учитываются следующие критические параметры процесса (но не ограничиваются этим):

i. концентрация оксида этилена;

ii. давление;

iii. количество используемого оксида этилена;

iv. относительная влажность;

v. температура;

vi. время экспозиции.

8.78. После стерилизации загрузка должна продуваться воздухом для десорбции оксида этилена и (или) его продуктов реакции с поверхностей упакованного продукта до предварительно определенных концентраций. Такая продувка (аэрация) может осуществляться внутри камеры стерилизатора и (или) в отдельной камере или отдельном помещении для продувки. Фаза продувки должна подвергаться

валидации в рамках валидации всего процесса стерилизации с использованием оксида этилена.

### Стерилизующая фильтрация продуктов, которые не могут стерилизоваться в окончательной упаковке

8.79. Если продукт не может стерилизоваться в окончательной упаковке, растворы или жидкости стерилизуются методом фильтрации через стерильный фильтр стерилизующего класса (с номинальным размером пор не более 0,22 мкм), который прошел соответствующую валидацию с подтверждением способности получения стерильного фильтрата, а затем наполняются в асептических условиях в предварительно простерилизованный контейнер. Выбор используемого фильтра должен гарантировать его совместимость с продуктом и соответствие описанию в регистрационном досье (согласно пункту 8.135 настоящего приложения).

8.80. Предварительные фильтры, подходящие для снижения бионагрузки, и (или) фильтры стерилизующего класса могут использоваться в ряде точек в процессе производства для обеспечения низкой и контролируемой бионагрузки жидкости перед ее подачей на конечный стерилизующий фильтр. В связи с потенциальными дополнительными рисками процесса стерилизующей фильтрации в сравнении с другими процессами стерилизации в общей стратегии контроля контаминации следует рассмотреть вопрос необходимости дополнительной фильтрации через фильтр стерилизующего класса как можно ближе к точке наполнения.

8.81. Выбор компонентов для системы фильтрации и их взаимное соединение и расположение в системе фильтрации, включая предварительные фильтры, должны основываться на критических

показателях качества продукта, а также быть обоснованы и оформлены документально. Система фильтрации должна сводить к минимуму формирование волокон и частиц, она не должна становиться причиной и способствовать формированию неприемлемых концентраций примесей или обладать характеристиками, которые каким-либо образом меняют качество и эффективность продукта. Фильтры должны быть совместимыми по своим характеристикам с фильтруемой жидкостью и не испытывать негативного влияния со стороны фильтруемого продукта. Должны оцениваться параметры адсорбции компонентов продукта и экстрагирование (выщелачивание) из компонентов фильтра (согласно пункту 8.135 настоящего приложения).

8.82. Система фильтрации должна проектироваться таким образом, чтобы:

i. обеспечивать работу в пределах, прошедших валидацию технологических параметров;

ii. поддерживать стерильность фильтрата;

iii. сводить к минимуму количество асептических соединений, необходимых между конечным фильтром стерилизующего класса и финальным розливом продукта;

iv. проводить процедуру очистки должным образом;

v. проводить процедуру стерилизации, включая стерилизацию на месте, должным образом;

vi. проводить проверку целостности на месте для конечного фильтра стерилизующего класса с размером пор 0,22 мкм перед и после фильтрации должным образом (предпочтительнее, чтобы эта проверка проводилась в закрытой системе). Методики для проверки целостности на месте должны выбираться с целью предотвращения негативного влияния на качество продукта.

8.83. Стерилизующая фильтрация жидкостей должна подвергаться валидации в соответствии с действующими требованиями фармакопеи. Валидация может проводиться с группировкой разных дозировок или вариаций продукта, однако она должна осуществляться в условиях наихудшего случая. Группирование должно быть логически обосновано и оформлено документально.

8.84. В процессе валидации, если это возможно, следует использовать продукт, подлежащий стерилизующей фильтрации, для проверки удерживающей способности фильтра стерилизующего класса удерживать бактерии. Если продукт, подлежащий фильтрации, не является пригодным для проверки способности фильтра удерживать бактерии, использование подходящего модельного продукта в испытании должно быть обосновано. Провокационный микроорганизм, используемый в провокационном испытании на удержание бактерий, должен быть обоснован.

8.85. При валидации должны рассматриваться следующие параметры стерилизующей фильтрации (но не ограничиваясь этим):

i) смачивающая жидкость, используемая для проверки целостности фильтра:

должна быть выбрана на основании рекомендаций производителя фильтра или исходя из жидкости, подлежащей фильтрации. Должно устанавливаться соответствующее значение параметров проверки целостности;

если система промывается или проводится проверка целостности на месте с помощью жидкости, которая отличается от продукта, должны предприниматься соответствующие действия, направленные на предотвращение какого-либо негативного воздействия на качество продукта;

ii) условия процесса фильтрации, которые включают в себя:

время хранения жидкости перед фильтрацией и его влияние на бионагрузку;

предварительную подготовку фильтра с использованием жидкости при необходимости;

максимальное время фильтрации (общее время, в течение которого фильтр контактирует с жидкостью);

максимальное рабочее давление;

скорость потока;

максимальный объем фильтрации;

температуру;

время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и перепад давления, используемый на фильтре.

8.86. Должны быть реализованы мероприятия рутинного контроля процесса, направленные на обеспечение соблюдения прошедших валидацию параметров фильтрации. Результаты в отношении критических параметров процесса должны включаться в досье на серию, в том числе (но не ограничиваясь этим) минимальное время на фильтрацию известного объема нерасфасованного раствора и перепад давления на фильтре. Любые существенные отличия от критических параметров, наблюдаемые в процессе производства, должны регистрироваться и расследоваться.

8.87. Целостность простерилизованного фильтра в сборе должна проверяться тестированием на целостность перед использованием (испытание на определение целостности фильтра после его стерилизации и перед использованием или PUPSIT), чтобы подтвердить отсутствие повреждения или нарушения целостности, обусловленной процессом

подготовки фильтра перед использованием. Фильтр стерилизующего класса, используемый для стерилизации жидкости, должен подвергаться проверке целостности неразрушающим методом после использования до извлечения фильтра из его корпуса. Процесс проверки целостности должен быть валидирован, а результаты проверки должны быть соотнесены со способностью фильтра удерживать микроорганизмы, установленной во время валидации. Примеры используемых методов испытаний на целостность фильтра включают в себя: метод «точки пузырька», метод «диффузионного потока», метод испытания на проникновение воды или испытание методом удержания давления. Признается, что проверка целостности перед использованием после стерилизации (PUPSIT) не всегда оказывается возможной после стерилизации в силу технологических ограничений (например, фильтрация крайне малых объемов раствора). В таких случаях может использоваться альтернативный подход при условии проведения тщательной оценки рисков и реализации соответствующих мероприятий контроля для снижения любого риска, связанного с нарушением целостности фильтрующей системы.

При проведении оценки рисков необходимо учитывать следующее (но не ограничиваясь этим):

i. глубокие знания процесса стерилизации фильтрацией и его контроль для обеспечения того, чтобы возможность повреждения фильтра была сведена к минимуму;

ii. глубокие знания цепи поставок и ее контроль, включая:

контрактные мощности для проведения стерилизации;

установленные механизмы транспортировки;

упаковку простерилизованного фильтра для предотвращения повреждения фильтра в процессе его транспортировки и хранения.

iii. глубокие знания процесса, например:

специфические характеристики продукта, включая нагрузку частицами, а также наличие любых рисков влияния на установленные показатели целостности фильтра, таких как возможность изменения показателей целостности фильтра и, следовательно, препятствование возможности обнаружения нецелостного фильтра в ходе проверки его целостности после использования;

этапы предварительной фильтрации и обработки перед стерилизующей фильтрацией, которые будут снижать нагрузку частицами и очищать продукт перед его стерилизующей фильтрацией.

8.88. Целостность критических дыхательных и стерилизующих газовых фильтров (которые напрямую связаны со стерильностью продукта) должна подтверждаться посредством проверки после использования, при этом фильтр должен оставаться в фильтрационной установке или фильтродержателе.

8.89. Целостность некритических дыхательных и газовых фильтров должна подтверждаться и регистрироваться с соответствующей периодичностью. Если газовые фильтры используются в течение длительного периода времени, проверку их целостности следует проводить при установке и перед заменой. Максимальная продолжительность использования должна быть определена и подвергаться мониторингу на основании риска (например, при рассмотрении вопроса максимально допустимого количества циклов использования, а также разрешенного количества циклов тепловой обработки (стерилизации) насколько применимо).

8.90. При фильтрации газов необходимо избегать непреднамеренного увлажнения или смачивания фильтра или фильтрующего оборудования.

8.91. Если процесс стерилизующей фильтрации был валидирован в системе, состоящей из нескольких фильтров и позволяющей достигать стерильности для определенной жидкости, такая система фильтрации должна рассматриваться в качестве единого фильтрующего узла и все фильтры, находящиеся в системе, должны успешно проходить проверку целостности после использования.

8.92. При использовании повторяющейся фильтрации в системе (когда имеется второй резервный фильтр, выступающий в качестве дублирующего, но процесс стерилизации валидирован только с использованием одного фильтра) должна проводиться проверка целостности первого стерилизующего фильтра после его использования и, если подтверждено, что он является целостным, отсутствует необходимость проведения проверки целостности второго резервного фильтра после использования. Однако в случае неудовлетворительного результата проверки целостности первого фильтра после использования необходимо провести проверку целостности второго резервного фильтра в совокупности с проведением расследования и оценки рисков для определения причины неудовлетворительного результата проверки целостности в отношении первого фильтра.

8.93. Пробы на бионагрузку должны отбираться из нерасфасованного продукта и непосредственно перед финальной стерилизующей фильтрацией. В случае использования второго резервного фильтра проба должна отбираться до первого стерилизующего фильтра. Системы для отбора проб должны быть спроектированы таким образом, чтобы не стать источником контаминации.

8.94. Фильтры стерилизующего класса для жидкостей должны утилизироваться после проведения обработки одной серии, один и тот же

фильтр не должен использоваться более одного рабочего дня, кроме случаев, когда такое использование было валидировано.

8.95. Если в стратегии контроля контаминации соответствующим образом обосновано производство по принципу кампаний и такое производство прошло валидацию, пользователь фильтра должен:

i. оценить и документально оформить риски, связанные с продолжительностью использования фильтра для процесса стерилизующей фильтрации определенной жидкости;

ii. провести и документально оформить эффективные валидационные и квалификационные испытания для доказательства того, что продолжительность использования фильтра для указанного процесса стерилизующей фильтрации и для определенной жидкости не ставит под угрозу эффективность конечного фильтра стерилизующего класса или качество фильтрата;

iii. оформить документально максимальную валидированную продолжительность использования фильтра и осуществлять контроль, обеспечивающий неиспользование фильтров после истечения валидированного максимального периода времени. Должны вестись записи по проведению такого контроля;

iv. внедрить мероприятия контроля для обеспечения того, что фильтры, загрязненные остатками жидкости или моющего средства или признанные непригодными по какой-либо иной причине в качестве дефектных, изымаются из использования.

## Формование-наполнение-запаивание

8.96. Условия, применяемые для машин, работающих по технологии «формование – наполнение – запаивание» (FFS) и используемых для продуктов, подвергающихся финишной стерилизации,

должны соответствовать требованиям в отношении производственной среды, установленным пунктами 8.3 и 8.4 настоящего приложения. Условия эксплуатации машин FFS, используемых в асептических процессах, должны соответствовать описанию окружающей среды, приведенному в примерах операций и классов операций в пункте 8.10 настоящего приложения.

8.97. Контаминация упаковочных пленок, используемых в процессе «формование – наполнение – запаивание» (FFS), должна быть сведена к минимуму посредством соответствующих мероприятий контроля в процессе изготовления компонентов, их поставки и обращения с ними. Из-за критичности упаковочных пленок должны быть внедрены процедуры, гарантирующие, что поставляемые пленки соответствуют определенным спецификациям и обладают соответствующим качеством, включая толщину и прочность материала, контаминацию микроорганизмами и частицами, целостность и графическое оформление, если применимо. Частота отбора проб, бионагрузка и, где применимо, уровень эндотоксинов (пирогенов) для упаковочных пленок и связанных с ними компонентов должны быть определены, подвергаться контролю в рамках фармацевтической системы качества и учитываться в стратегии контроля контаминации.

8.98. Особое внимание необходимо уделять пониманию и оценке функционирования оборудования, включая его настройку, процессы наполнения, запаивания и нарезки для обеспечения того, что критические параметры процесса являются понятными, валидированными, а также соответствующим образом контролируются и мониторируются.

8.99. Любые газы, контактирующие с продуктом, например, которые используются для надувания контейнера или для покрытия продукта, должны соответствующим образом фильтроваться как можно

ближе к точке потребления. Качество используемых газов и эффективность систем фильтрации газов должны подвергаться периодической проверке в соответствии с пунктами 6.18 и 6.19 настоящего приложения.

8.100. Мероприятия контроля, определенные в процессе квалификации машин FFS, должны соответствовать стратегии контроля контаминации. Требуют рассмотрения следующие аспекты (но не ограничиваются этим):

i. определение границ критической зоны;

ii. контроль и мониторинг среды (как машины FFS, так и производственной среды, в которой она размещена);

iii. требования к одежде персонала;

iv. проверка целостности линий наполнения продукта и систем фильтрации (в установленном порядке);

v. длительность наполнения серии или кампании;

vi. контроль упаковочных пленок, включая любые требования по деконтаминации или стерилизации пленки;

vii. очистка на месте и стерилизация на месте для оборудования, где применимо;

viii. эксплуатация машин, их настройка и управление аварийными сигналами (в установленном порядке).

8.101. Критические параметры процесса «формование – наполнение – запаивание» (FFS) должны быть определены в процессе квалификации оборудования и включать в себя следующее (но не ограничиваясь этим):

i. установочные параметры для получения однородных по размеру и нарезке упаковок в соответствии с прошедшими валидацию параметрами;

ii. установочные параметры, поддержание и мониторинг прошедших валидацию температур формования (включая предварительный нагрев и охлаждение), продолжительность формования и давление при формовании (в установленном порядке);

iii. установочные параметры, поддержание и мониторинг прошедших валидацию температур запаивания, однородность температуры запаивания на всей площади запайки, продолжительность и давление при запаивании (в установленном порядке);

iv. температура производственной среды и продукта;

v. посерийный контроль прочности и однородности запайки упаковок;

vi. установочные параметры для получения корректных объемов наполнения, скоростей и однородности;

vii. установочные параметры по нанесению любой дополнительной печати (кодирование серий), тиснению или выдавливанию для обеспечения отсутствия угрозы для целостности единицы продукта;

viii. методы и параметры для контроля целостности наполненных контейнеров (согласно пункту 8.22 настоящего приложения).

8.102. В процессе производства должны использоваться соответствующие процедуры для проверки, мониторинга и регистрации критических параметров процесса «формование – наполнение – запаивание» (FFS) и эксплуатации оборудования.

8.103. Рабочие процедуры должны описывать, каким образом обнаруживаются и устраняются проблемы, связанные с формованием и запаиванием. Забракованные единицы или проблемы, связанные с запаиванием, должны регистрироваться и быть расследованы.

8.104. Соответствующие процедуры технического обслуживания должны определяться на основании риска и включать в себя планы по

техническому обслуживанию и проверкам в отношении оснастки, являющейся критичной для эффективного запаивания единиц продукта. Любые обнаруженные проблемы, указывающие на потенциальные опасения в отношении качества продукта, должны регистрироваться и быть расследованы.

Выдувание – наполнение – запаивание (BFS)

8.105. Оборудование для «выдувания – наполнения – запаивания» (BFS), используемое в производстве продуктов, подлежащих финишной стерилизации, должно устанавливаться по крайней мере в производственной среде класса D. Условия в точке наполнения должны соответствовать требованиям в отношении производственной среды, предусмотренным пунктами 8.3 и 8.4 настоящего приложения.

8.106. Технология «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS), используемая в асептических процессах:

i. в отношении оборудования с возвратно-поступательным движением, используемого для асептического наполнения, заготовка является открытой к воздействию со стороны производственной среды, поэтому зоны, в которых осуществляются экструзия, формование выдуванием и запаивание, должны соответствовать условиям класса A на критических участках. Среда наполнения проектируется и поддерживается таким образом, чтобы соответствовать условиям класса A по пределам жизнеспособных частиц и общего содержания частиц в оснащенном и эксплуатируемом состоянии;

ii. в отношении оборудования роторного типа, используемого для асептического наполнения, заготовка, как правило, закрыта для воздействия со стороны производственной среды сразу же после ее формования, среда наполнения внутри заготовки должна

проектироваться и поддерживаться таким образом, чтобы соответствовать условиям класса А по пределам для жизнеспособных частиц и общего содержания частиц в оснащенном и эксплуатируемом состоянии;

iii. оборудование должно устанавливаться по меньшей мере в производственной среде класса С при условии использования одежды для классов А и (или) В. Микробиологический мониторинг операторов, носящих одежду для классов А и(или) В в зоне класса С, должен проводиться в соответствии с принципами управления рисками, а пределы и частота проведения мониторинга должны учитывать операции, осуществляемые операторами.

8.107. Вследствие образования частиц в результате экструзии полимера и резки при выполнении операций, а также ограниченного размера критических зон для наполнения на оборудовании «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) проведение мониторинга общего содержания частиц в процессе эксплуатации не предполагается. Однако должны быть в наличии данные, подтверждающие, что дизайн оборудования обеспечивает соответствие критических зон наполнения условиям класса А в эксплуатируемом состоянии.

8.108. Мониторинг производственной среды в отношении жизнеспособных частиц для процессов «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) должен быть риск-ориентированным и разработан в соответствии с разделом 9 настоящего приложения. Мониторинг жизнеспособных частиц в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться в течение всей продолжительности критического процесса (включая сборку оборудования). Для оборудования «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) роторного типа допускается, что мониторинг критической зоны наполнения может быть невозможен.

8.109. Программа контроля и мониторинга производственной среды должна учитывать движущиеся части и комплексные пути движения воздушных потоков, генерируемых в ходе процесса «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS), а также влияние высокого тепловыделения процесса (например, проведение исследования с визуализацией воздушных потоков и (или) иных аналогичных исследований). Программы мониторинга среды также должны учитывать такие факторы как конфигурация воздушных фильтров и целостность воздушных фильтров, целостность систем охлаждения (согласно пункту 6.21 настоящего приложения), дизайн и квалификацию оборудования.

8.110. Воздух или другие газы, которые вступают в контакт с критическими поверхностями контейнера в процессе экструзии, формования или запаивания сформированного контейнера, должны подвергаться соответствующей фильтрации. Качество используемого газа и эффективность систем фильтрации газа должны подвергаться периодической проверке в соответствии с пунктами 6.18 и 6.19 настоящего приложения.

8.111. Контаминация полимерного гранулята частицами и микроорганизмами должна предотвращаться посредством соответствующего дизайна, контроля и обслуживания систем хранения, отбора проб и распределения полимерного гранулята.

8.112. Функциональные возможности экструзионной системы для обеспечения стерильности сформированных контейнеров должны быть определены и валидированы. Частота отбора проб, бионагрузка и, если применимо, уровни эндотоксинов (пирогенов) в исходном полимере должны быть определены и подвергаться контролю в рамках фармацевтической системы качества, а также рассматриваться в стратегии контроля контаминации.

8.113. Вмешательства, требующие остановки процесса наполнения и (или) экструзии, формования и запаивания и, если необходимо, проведение повторной стерилизации машины наполнения, должны быть четко определены и описаны в процедурах по наполнению и включены в моделирование асептического процесса в установленном порядке (согласно пунктам 9.34, 9.35 и 9.36 настоящего приложения).

8.114. Мероприятия контроля, определенные в процессе квалификации оборудования «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS), должны соответствовать стратегии контроля контаминации и включать в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. определение границ критической зоны;

ii. контроль и мониторинг среды (машины BFS и производственной среды, в которой она расположена);

iii. требования к одежде персонала;

iv. проверка целостности линий наполнения продукта и систем фильтрации (в установленном порядке);

v. длительность наполнения серии или кампании;

vi. контроль полимерного гранулята, включая системы его распределения и критические температуры экструзии;

vii. очистка на месте и стерилизация на месте для оборудования, где применимо;

viii. эксплуатация машины, ее установочные параметры и управление аварийными сигналами (в установленном порядке).

8.115. Критические параметры процесса «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) должны быть определены в процессе квалификации оборудования и включать в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. очистка на месте и стерилизация на месте в отношении продуктовых трубопроводов и игл наполнения;

ii. установочные параметры, поддержание и мониторинг параметров экструзии, включая температуру, скорость и параметры сопла экструдера для обеспечения толщины заготовки;

iii. установочные параметры, поддержание и мониторинг температур формы, включая скорость охлаждения, если это необходимо для стабильности продукта;

iv. подготовка и стерилизация вспомогательных компонентов, добавляемых в сформированную единицу (например, крышек для флаконов);

v. контроль производственной среды, очистка, стерилизация и мониторинг критических зон экструзии, передачи и наполнения (в зависимости от того, что применимо);

vi. посерийный контроль толщины стенок упаковки на критических участках контейнера;

vii. установочные параметры для корректных объемов наполнения, скоростей и однородности;

viii. установочные параметры нанесения любой дополнительной печати (кодирование серий), тиснения или выдавливания для обеспечения отсутствия угрозы целостности единицы продукта;

ix. методы и параметры контроля целостности 100 % наполненных контейнеров (согласно пункту 8.22 настоящего приложения);

x. установочные параметры для резаков или вырубных штампов, используемых для удаления излишка пластика вокруг наполненных единиц (облоя).

8.116. В процессе производства должны использоваться соответствующие процедуры проверки, мониторинга и регистрации

критических параметров процесса «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) и работы оборудования.

8.117. Рабочие процедуры должны описывать способ обнаружения и устранения проблем, связанных с выдуванием, формовкой и запаиванием. Забракованные единицы или проблемы с запаиванием должны регистрироваться и быть расследованы.

8.118. Если процесс «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) включает в себя добавление компонентов к сформированным контейнерам (например, крышек для флаконов с парентеральным продуктом большого объема), такие компоненты должны подвергаться соответствующей деконтаминации и добавляться в процесс с использованием чистого, контролируемого процесса.

i. В отношении асептических процессов добавление компонентов должно осуществляться в условиях класса А для обеспечения стерильности критических поверхностей с использованием предварительно простерилизованных компонентов.

ii. В отношении продуктов, подвергающихся финишной стерилизации, валидация процессов финишной стерилизации должна обеспечивать стерильность всех критических маршрутов продукта между компонентом и сформированным контейнером, включая зоны, которые не увлажняются в процессе стерилизации.

iii. Процедуры контроля должны быть установлены и подвергаться валидации в целях обеспечения эффективной спайки компонентов и сформированных контейнеров.

8.119. Соответствующие процедуры технического обслуживания должны быть разработаны на основании риска и включать в себя планы по обслуживанию и проверкам узлов, являющихся критическими для запаивания единиц продукции, их целостности и стерильности.

8.120. Формы, используемые для формирования контейнеров, рассматриваются в качестве критического оборудования, и любые изменения или модификации форм требуют проведения оценки целостности упаковки конечного продукта и там, где оценка целостности показывает возможные нарушения целостности, эта процедура должна подтверждаться валидацией. Любые обнаруженные проблемы, указывающие на потенциальные опасения в отношении качества продукта, должны быть оформлены документально и должно быть проведено расследование.

Лиофилизация

8.121. Лиофилизация является критической технологической стадией, и все действия, которые могут повлиять на стерильность продукта или материала, должны рассматриваться как часть асептического процесса для простерилизованного продукта. Оборудование для лиофилизации и процесс лиофилизации должны проектироваться для обеспечения сохранения стерильности продукта или материала в процессе лиофилизации и предотвращения контаминации микроорганизмами и частицами между наполнением продуктов для лиофилизации и окончанием процесса лиофилизации. Контрольные мероприятия должны определяться в стратегии контроля контаминации площадки.

8.122. Стерилизация лиофилизаторов и связанного с ними оборудования (например, лотков и колец, поддерживающих флаконы) должна быть валидирована. Время хранения между циклами стерилизации и использованием должно соответствующим образом проверяться в ходе моделирования асептического процесса (согласно пункту 9.33 настоящего приложения). Дизайн системы должен

предусматривать ее регулярную стерилизацию. После технического обслуживания или очистки должна проводиться повторная стерилизация. Простерилизованные лиофилизаторы и связанное с ними оборудование должны быть защищены от контаминации после стерилизации.

8.123. Лиофилизаторы и связанные с ними зоны перемещения и загрузки (выгрузки) продукта должны проектироваться таким образом, чтобы максимально возможным образом свести к минимуму вмешательства со стороны оператора. Частота стерилизации лиофилизатора должна определяться на основании дизайна и рисков, относящихся к контаминации системы в процессе использования. Лиофилизаторы, загрузка (выгрузка) которых осуществляется вручную без разделения с помощью барьерной технологии, должны стерилизоваться перед каждой загрузкой. Для лиофилизаторов, загрузка (выгрузка) которых осуществляется посредством автоматизированных систем или защищается посредством закрытых барьерных систем, частота стерилизации должна быть обоснована и документально оформлена в рамках стратегии контроля контаминации.

8.124. Целостность системы лиофилизатора должна поддерживаться после стерилизации и в процессе лиофилизации. Фильтр, используемый для поддержания целостности лиофилизатора, должен стерилизоваться перед каждым использованием системы, а результаты проверки его целостности должны быть частью процесса сертификации и выпуска серии. Частота проверки удержания вакуума (проверки наличия утечек в камере) должна оформляться документально, максимально допустимое проникновение воздуха в лиофилизатор должно быть определено и должно проверяться в начале каждого цикла.

8.125. Лотки для лиофилизации должны регулярно проверяться на отсутствие каких-либо повреждений или деформаций.

8.126. Аспекты для рассмотрения при проектировании загрузки (выгрузки), где лиофилизированный материал все еще находится в неукопоренном контейнере и подвергается воздействию среды должны включать в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. схема загрузки внутри лиофилизатора должна быть определена и оформлена документально;

ii. передача частично укупоренных контейнеров в лиофилизатор всегда должна осуществляться в условиях зоны класса А, обращение с ними должно осуществляться способом, который минимизирует прямые вмешательства со стороны оператора. Такие технологии, как конвейерные системы или системы мобильной передачи (например, передаточные тележки с чистым воздухом, передвижные рабочие станции с однонаправленным потоком воздуха) применяются для обеспечения поддержания чистоты системы, используемой для передачи частично укупоренных контейнеров. В качестве альтернативы, подтвержденной при валидации, для защиты частично укупоренных флаконов могут использоваться лотки, закрытые в зоне класса А и неоткрываемые, пока они находятся в зоне класса В (например, соответствующим образом закрытые боксы);

iii. воздушные потоки не должны подвергаться негативному влиянию со стороны передаточных устройств и вентиляции в зоне загрузки;

iv. неукупоренные контейнеры (например, частично укупоренные флаконы) должны находиться в условиях зоны класса А и, как правило, должны отделяться от операторов с помощью физических барьеров или иных соответствующих мер;

v. если посадка пробок не завершена до момента открытия камеры лиофилизатора, продукт, извлекаемый из лиофилизатора, должен

оставаться в условиях зоны класса А в ходе всего последующего процесса обращения с ним;

vi. инвентарь, используемый при загрузке в лиофилизатор (выгрузке из лиофилизатора) (например, лотки, пакеты, устройства размещения, пинцеты), должен быть стерильным.

Закрытые системы

8.127. Использование закрытых систем может снизить риск химической контаминации, контаминации микроорганизмами и частицами из фоновой производственной среды. Закрытые системы должны всегда проектироваться таким способом, который снижает необходимость ручных манипуляций и связанных с ними рисков.

8.128. Критичным является обеспечение стерильности всех контактирующих с продуктом поверхностей закрытых систем, используемых в асептических процессах. Дизайн и выбор любой закрытой системы, используемой для асептических процессов, должны обеспечивать поддержание стерильности. Подключение стерильного оборудования (например, трубок (трубопроводов)) к простерилизованному маршруту продукта после финального фильтра стерилизующего класса должно проектироваться как соединение, осуществляемое асептическим путем (например, с помощью устройств для встроенных стерильных соединений).

8.129. В целях обеспечения целостности компонентов, используемых в асептических соединениях, должны применяться соответствующие меры. Средства, с помощью которых достигается целостность компонентов, должны быть определены и описаны в стратегии контроля контаминации. Проведение соответствующих испытаний целостности системы необходимо рассмотреть при наличии

рисков угрозы в отношении стерильности продукта. Оценка поставщиков должна включать в себя сопоставление данных в отношении потенциальных режимов сбоя, которые могут привести к потере стерильности системы.

8.130. Производственная среда, в которой размещаются закрытые системы, должна определяться их дизайном и осуществляемыми процессами. Для асептических процессов в случае наличия рисков, ставящих под угрозу целостность закрытой системы, такая система должна размещаться в зоне класса А. Если в отношении закрытой системы возможно подтверждение ее целостности при использовании (например, посредством проверки и (или) мониторинга давления), может использоваться зона более низкого класса. Любая передача между классифицированными зонами должна подвергаться тщательной оценке (согласно пункту 4.10 настоящего приложения). Если закрытая система открывается (например, для проведения технического обслуживания линии по производству нерасфасованного продукта), такое открывание осуществляется в классифицированной зоне, подходящей для материалов (например, в классе С – для процессов финишной стерилизации или в классе А – для асептического процесса), или система должна подвергаться последующей очистке и дезинфекции (а также стерилизации в случае осуществления асептических процессов).

Одноразовые системы

8.131. Одноразовые системы используются в производстве стерильных продуктов в качестве альтернативы многоразовому оборудованию. Одноразовые системы представляют собой отдельные компоненты или состоят из многих компонентов, таких, как пакеты, фильтры, трубки, соединители, клапаны, резервуары для хранения и

датчики. Одноразовые системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы снизить необходимость манипуляций и сложность ручных вмешательств.

8.132. Существуют особые риски, связанные с одноразовыми системами, которые должны оцениваться в рамках стратегии контроля контаминации. Такие риски включают в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. взаимодействие между продуктом и поверхностями, контактирующими с продуктом (например, адсорбция или образование выщелачиваемых и экстрагируемых веществ);

ii. хрупкость системы в сравнении с постоянными системами многократного использования;

iii. увеличение количества и степени сложности операций, осуществляемых вручную (включая проверку системы и работу с ней), а также осуществляемых соединений;

iv. сложность сборки;

v. эффективность проверки целостности фильтров стерилизующего класса до и после использования (согласно пункту 8.87 настоящего приложения);

vi. риск наличия отверстий и течей;

vii. потенциальная угроза для системы в месте вскрытия внешней упаковки;

viii. риск контаминации частицами.

8.133. Процессы стерилизации одноразовых систем должны быть валидированы. Необходимо подтвердить отсутствие негативного влияния на одноразовые системы.

8.134. Оценка поставщиков одноразовых систем и услуг по их стерилизации является критической для выбора и использования таких

систем. Для стерильных одноразовых систем верификация обеспечения стерильности должна осуществляться как часть квалификации поставщика, а при получении одноразовых систем должны проверяться свидетельства, подтверждающие стерилизацию каждой единицы одноразовой системы.

8.135. Адсорбция и возможность взаимодействия продукта и поверхностей, контактирующих с продуктом, должна оцениваться в условиях, соответствующих процессу.

8.136. В отношении одноразовой системы должны оцениваться профили экстрагируемых и выщелачиваемых веществ и любое влияние на качество продукта, в частности, если система изготовлена из материалов на полимерной основе. Оценка должна проводиться в отношении каждого компонента для определения применимости данных профиля по экстрагируемым веществам. Для компонентов, рассматриваемых в качестве имеющих высокий риск в отношении выщелачиваемых веществ, включая те, которые могут абсорбировать обрабатываемые материалы, или те, которые длительное время контактируют с материалами, необходимо принимать во внимание оценку исследований профиля выщелачивания, включая вопросы безопасности. Если применяется имитация условий процесса, она должна точно отражать реальные условия процесса и быть научно обоснованной.

8.137. Одноразовые системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы поддерживать целостность на протяжении процесса при заданных рабочих условиях. Необходимо уделять внимание структурной целостности одноразовых компонентов, которые могут испытывать воздействие со стороны более экстремальных условий (например, размораживания или заморозки) или в процессе рутинного использования или транспортировки. В указанных случаях необходимо

подтверждение сохранения целостности устройства для встроенного стерильного соединения (осуществляемого при помощи термической запайки или механического соединения) при таких условиях.

8.138. Для одноразовых систем должны устанавливаться и применяться критерии приемлемости в соответствии с рисками или критичностью продуктов и связанными с ними процессами. При получении каждый компонент одноразовой системы должен проверяться для подтверждения того, что он был произведен, поставлен и доставлен в соответствии с утвержденной спецификацией. Перед использованием должна проводиться и документироваться визуальная проверка внешней упаковки (например, внешний вид наружного короба, пакетов), этикеток и сопроводительных документов (например, сертификата соответствия и документа, подтверждающего стерилизацию).

8.139. Критические операции по обращению с одноразовой системой, осуществляемые вручную (например, сборка и соединения), должны подвергаться соответствующему контролю и проверяться в ходе моделирования асептического процесса.

## 9. Мониторинг производственной среды и процесса

### Общая информация

9.1. Программа площадки по мониторингу производственной среды и процессов является частью общей стратегии контроля контаминации и используется для мониторинга контрольных мероприятий, разработанных в целях минимизации риска контаминации микроорганизмами и частицами. Надежность каждого из элементов системы мониторинга (жизнеспособные частицы, нежизнеспособные частицы и моделирование асептического процесса) при рассмотрении по

отдельности является ограниченной, и каждый элемент сам по себе не может рассматриваться в качестве показателя асептики. При совокупном рассмотрении результаты помогают подтвердить надежность дизайна, валидации и функционирования системы, мониторинг которой осуществляется при помощи этих элементов.

9.2. Программа площадки по мониторингу производственной среды, как правило, включает в себя следующие элементы:

i. мониторинг производственной среды (общее содержание частиц);

ii. мониторинг производственной среды и персонала (жизнеспособных частиц);

iii. температура, относительная влажность и другие специфические характеристики;

iv. моделирование асептического процесса (только в отношении продуктов, производимых с использованием асептических процессов).

9.3. Информация, полученная такими системами, должна использоваться для рутинной сертификации и выпуска серий, а также для периодической оценки в ходе анализа процессов или расследований. Это применимо к финишной стерилизации и асептическим процессам, однако степень критичности влияния может отличаться в зависимости от типа продукта и процесса.

## Мониторинг производственной среды и процесса

9.4. Программа мониторинга производственной среды должна быть определена и оформлена документально. Целью программы мониторинга производственной среды является:

i. предоставление подтверждения того, что чистые помещения и устройства с чистым воздухом постоянно обеспечивают

производственную среду соответствующего класса чистоты в соответствии с проектными и регуляторными требованиями;

ii. эффективное обнаружение отклонений от пределов, установленных для производственной среды, инициирующее расследование и оценку рисков для качества продукта.

Для разработки комплексной программы мониторинга производственной среды, то есть определения точек отбора проб, частоты мониторинга, используемых для мониторинга методов и условий инкубирования (например, данных о времени, температуре (температурах), аэробных и (или) анаэробных условиях) должны проводиться оценки рисков. Такие оценки рисков должны проводиться на основе детальных знаний об исходных данных процесса и готовом продукте, помещениях, оборудовании, критичности специфических процессов и этапов, вовлеченных операциях, данных рутинного мониторинга, данных мониторинга, полученных в ходе квалификации, а также знаний о типичной микрофлоре, выделяемой из производственной среды.

Оценка рисков должна включать в себя определение критических точек для мониторинга, в которых присутствие микроорганизмов в процессе обработки может оказать влияние на качество продукта (например, класс А, зоны асептической обработки и зоны класса В, которые напрямую связаны с зоной класса А), также необходимо рассматривать и иную информацию (например, полученную из исследований с визуализацией воздушных потоков). Такие оценки рисков должны регулярно пересматриваться для подтверждения эффективности программы по мониторингу производственной среды. Программа мониторинга должна рассматриваться в общем контексте анализа трендов и стратегии контроля контаминации.

9.5. Рутинный мониторинг чистых помещений, устройств с чистым воздухом и персонала должен осуществляться в производстве на протяжении всех критических стадий процесса, включая настройку оборудования.

9.6. Другие характеристики (например, температура и относительная влажность) должны контролироваться в пределах диапазонов, которые соответствуют требованиям в отношении продукта (процесса, персонала) и способствуют поддержанию установленных стандартов по чистоте (например, класс А или В).

9.7. Мониторинг зоны класса А должен демонстрировать поддержание асептических условий процесса в ходе критических операций. Мониторинг должен проводиться в точках, представляющих наибольший риск контаминации стерильных поверхностей оборудования, контейнеров, систем укупорки и продукта. Выбор точек мониторинга, а также размещение и ориентация устройств отбора проб должны быть обоснованы, а также являться соответствующими для получения достоверных данных из критических зон.

9.8. Методы отбора проб не должны представлять риск контаминации для производственных операций.

9.9. Для результатов мониторинга жизнеспособных частиц и общего содержания частиц должны устанавливаться соответствующие уровни тревоги и пределы действия. Максимальные пределы действия по общему содержанию частиц представлены в таблице 5, а максимальные пределы действия по жизнеспособным частицам описаны в таблице 6. Однако на основании данных по трендам, природы процесса или в соответствии со стратегией контроля контаминации могут применяться более строгие пределы действия. Уровни тревоги по жизнеспособным частицам и общему содержанию частиц должны устанавливаться на

основании результатов квалификационных испытаний чистых помещений и периодически пересматриваться на основании данных, полученных в ходе продолжающейся оценки трендов.

9.10. Уровни тревоги для класса A (только по общему содержанию частиц), B, C и D должны устанавливаться таким образом, чтобы можно было обнаруживать и реагировать на негативные тренды (например, ряд случаев или отдельные случаи, которые указывают на ухудшение контроля производственной среды).

9.11. Процедуры мониторинга должны определять подход к оценке трендов. Тренды включают в себя следующее (но не ограничиваются этим):

i. растущее количество выходов за пределы действия или уровни тревоги;

ii. последовательные выходы за уровни тревоги;

iii. регулярные, но отдельные нарушения пределов действия, которые могут иметь общую причину (например, отдельные (единичные) отклонения, всегда происходящие после планового профилактического обслуживания)

iv. изменение типа микрофлоры, а также количества и преобладания определенных микроорганизмов. Особое внимание должно уделяться обнаруженным микроорганизмам, которые могут указывать на потерю контроля, ухудшение чистоты или наличие микроорганизмов, которые сложно контролировать (например, спорообразующие микроорганизмы и плесневые грибы).

9.12. Мониторинг чистых помещений классов C и D в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться на основании данных, полученных в процессе квалификации, а также на основании рутинных данных, и позволять проводить эффективный анализ трендов.

Требования в отношении уровней тревоги и пределов действия будут зависеть от характера осуществляемых операций. Пределы действия могут быть более строгими, чем те, которые перечислены в таблицах 5 и 6.

9.13. В случае превышения пределов действия операционные процедуры должны предписывать проведение расследования для определения корневой причины и оценки потенциального влияния на продукт (включая серии, произведенные в промежутке времени между мониторингом и отчетностью), а также требования в отношении корректирующих и предупреждающих действий. В случае превышения уровней тревоги операционные процедуры должны предписывать проведение оценки и последующих мероприятий, которые должны включать в себя рассмотрение проведения расследования и (или) осуществление корректирующих действий, направленных на предотвращение дальнейшего ухудшения производственной среды.

## Мониторинг производственной среды. Общее содержание частиц

9.14. В целях получения данных для оценки потенциальных рисков контаминации и обеспечения поддержания производственной среды для стерильных операций в квалифицированном состоянии необходимо сформировать программу мониторинга общего содержания частиц.

9.15. Пределы для мониторинга производственной среды по концентрациям содержащихся в воздухе частиц для каждого класса представлены в таблице 5.

Таблица 5

Максимально допустимая общая концентрация частиц для мониторинга

| Класс | Максимальные пределы по общему содержания частиц ≥ 0,5 мкм/м$^3$ | | Максимальные пределы по общему содержания частиц ≥ 5 мкм/м$^3$ | |
|---|---|---|---|---|
| | в оснащенном состоянии | в эксплуатируемом состоянии | в оснащенном состоянии | в эксплуатируемом состоянии |
| A | 3 520 | 3 520 | 29 | 29 |
| B | 3 520 | 352 000 | 29 | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | предварительно не определено[(a)] | 29 300 | предварительно не определено[(a)] |

[(a)] Для класса D пределы в эксплуатируемом состоянии предварительно не определены. Производитель должен определить пределы в эксплуатируемом состоянии на основании оценки рисков и рутинных данных, если применимо.

Примечание 1: Пределы по частицам, представленные в таблице для оснащенного состояния, должны достигаться после короткого времени восстановления, определенного при квалификации (нормативное значение – менее 20 мин) без присутствия персонала, после завершения операций (согласно пункту 4.29 настоящего приложения).

Примечание 2: Возникающие время от времени показания количеств макрочастиц (в особенности, размером ≥ 5 мкм в зоне класса А) могут рассматриваться в качестве ложных показаний подсчета из-за электронных помех (шумов), рассеянного света, потери на совпадения и т. д. Последовательные или постоянные подсчеты низких концентраций могут указывать на потенциальный эпизод контаминации и должны подвергаться расследованию. Такие эпизоды могут указывать на сбой системы фильтрации подачи воздуха в помещение, на сбой в работе оборудования, а также могут являться показателем ненадлежащих действий при настройке оборудования и рутинной эксплуатации.

9.16. Для зоны класса А мониторинг частиц должен осуществляться на протяжении всей длительности критической обработки, включая сборку оборудования.

9.17. Зона класса А должна подвергаться непрерывному мониторингу (по частицам ≥ 0,5 и ≥ 5 мкм) с соответствующим объемом образца (по меньшей мере, 28 л (1 фут$^3$) в мин) для того чтобы охватить все возможные вмешательства, временные эпизоды или какое-либо ухудшение системы. Система должна периодически сопоставлять результат анализа каждой отдельной пробы с уровнями тревоги и пределами действия с частотой, которая дает возможность

идентифицировать любое потенциальное отклонение и реагировать на него своевременно. В случае превышения уровней тревоги должны инициироваться сигналы тревоги. Процедуры должны определять действия, которые должны предприниматься в качестве реакции на сигналы тревоги, включая рассмотрение необходимости проведения дополнительного микробиологического мониторинга.

9.18. Следует использовать аналогичную систему для зоны класса B, при этом частота отбора проб может быть снижена. Зона класса B должна подвергаться мониторингу с такой частотой и с таким объемом пробы, чтобы программа могла фиксировать любое повышение уровня контаминации и ухудшение системы. В случае превышения уровней тревоги должны срабатывать сигналы тревоги.

9.19. При выборе системы мониторинга следует учитывать любой риск, связанный с материалами, используемыми в производственных операциях (например, материалами, в которых используются живые организмы, порошкообразными продуктами или радиофармацевтическими продуктами), которые могут стать причиной возникновения биологической, химической или радиационной опасности.

9.20. В случае присутствия контаминантов, обусловленных осуществляемыми процессами и способных нанести потенциальный вред счетчику частиц или стать причиной опасности (например, наличие живых микроорганизмов, порошкообразных продуктов и радиационной опасности), частота и применяемая стратегия должны обеспечить классификацию производственной среды до и после воздействия риска. Для обеспечения всестороннего мониторинга процесса необходимо рассмотреть возможность увеличения объема мониторинга жизнеспособных частиц. Кроме того, мониторинг должен осуществляться во время моделирования операций. Такие операции

должны осуществляться с соответствующей частотой. Подход должен быть определен в стратегии контроля контаминации.

9.21. Объем проб при мониторинге, отбираемых с использованием автоматизированных систем, как правило, зависит от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб не обязательно должен быть таким же как при классификации чистых помещений и устройств с чистым воздухом. Объемы проб при мониторинге должны быть обоснованы.

## Мониторинг производственной среды и персонала

### Жизнеспособные частицы

9.22. В производственной среде, в которой осуществляются асептические операции, микробиологический мониторинг, должен проводиться с частым использованием комбинации методов, таких как метод седиментации, волюметрический метод отбора воздуха, метод отбора проб с перчаток, одежды и поверхностей (например, метод смыва с использованием тампонов и метод контактных пластин). Используемый метод отбора проб должен быть обоснован в рамках стратегии контроля контаминации и не должен оказывать негативного влияния на воздушные потоки в зонах классов А и В. Мониторинг поверхностей чистых помещений и оборудования следует проводить в конце операции.

9.23. Мониторинг жизнеспособных частиц в чистых помещениях следует также проводить, когда не осуществляются обычные производственные операции (например, после дезинфекции, перед началом производства, при завершении серии и после периода остановки на техническое обслуживание), а также в связанных с ними помещениях, которые не используются, для возможности обнаружения

потенциальных случаев контаминации, способных негативно повлиять на мероприятия контроля в чистых помещениях. В случае инцидента могут использоваться дополнительные точки отбора проб для проверки эффективности корректирующего действия (например, очистки и дезинфекции).

9.24. Непрерывный мониторинг жизнеспособных частиц в зоне класса А (например, при использовании волюметрического или седиментационного метода отбора проб воздуха) должен осуществляться на протяжении всего критического процесса, включая сборку оборудования (асептической установки) и критический процесс. Аналогичный подход должен рассматриваться для чистых помещений класса В, исходя из риска воздействия на асептический процесс. Мониторинг жизнеспособных частиц должен осуществляться таким способом, который позволяет охватить все вмешательства, временные эпизоды или любое ухудшение системы, а также исключить любой риск, обусловленный вмешательствами при осуществлении действий при проведении мониторинга.

9.25. Оценка рисков должна определять точки, тип и частоту мониторинга персонала на основании осуществляемых операций, а также близости к критическим зонам. Мониторинг должен включать в себя периодический отбор проб с персонала в ходе процесса. Отбор проб с персонала должен осуществляться таким способом, который не будет ставить под угрозу сам процесс. Следует уделить особое внимание мониторингу персонала, участвующего в критических вмешательствах (как минимум перчатки, однако может потребоваться мониторинг других участков одежды применительно к процессу), а также при каждом выходе из чистого помещения класса В (в отношении перчаток и одежды). Если после критических вмешательств проводится мониторинг

перчаток, верхняя пара перчаток должна меняться перед продолжением процесса. Если после осуществления критических вмешательств требуется проведение мониторинга одежды, необходимо ее сменить перед продолжением процесса в чистом помещении.

9.26. Должен проводиться микробиологический мониторинг персонала в зонах классов A и B. Если операции осуществляются вручную (например, асептическое приготовление или наполнение), то такой повышенный риск должен вести к усилению микробиологического мониторинга одежды, и быть обоснован в стратегии контроля контаминации.

9.27. В случаях, когда мониторинг на рутинной основе проводится производственным персоналом, такой мониторинг должен подвергаться систематическому наблюдению со стороны службы качества (с учетом пункта 8.19 настоящего приложения).

9.28. Производителям следует рассмотреть возможность внедрения соответствующих альтернативных систем мониторинга (например, систем с использованием быстрых методов), чтобы ускорить обнаружение проблем, связанных с микробной контаминацией, а также снизить риски для продукта. Такие быстрые и автоматизированные методы микробиологического мониторинга могут приниматься после того, как в ходе валидации была подтверждена их эквивалентность установленной методологии или превосходство над ней.

9.29. Методы отбора проб и оборудование, используемое для такого отбора, должны быть полностью понятными, в наличии должны быть процедуры для осуществления надлежащих операций и соответствующей интерпретации полученных результатов. В наличии должны быть данные в отношении эффективности восстановления для выбранных методов отбора проб.

9.30. Пределы действия в отношении контаминации жизнеспособными частицами представлены в таблице 6.

Таблица 6

Максимальные пределы действия для контаминации жизнеспособными частицами

| Класс | Образец воздуха, КОЕ/м$^3$ | Седиментационные чашки (диаметр – 90 мм), КОЕ/4 часа[(a)] | Контактные пластины (диаметр – 55 мм), КОЕ на пластину[(b)] | Отпечаток с перчаток (5 пальцев, с обеих рук), КОЕ на перчатку |
|---|---|---|---|---|
| A | отсутствие роста[(c)] | | | |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | – |
| D | 200 | 100 | 50 | – |

[(a)] Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию среды в течение всей продолжительности осуществляемых операций (включая настройку оборудования) и заменяться в соответствии с требованиями не позднее чем через 4 часа (время экспозиции должно основываться на валидации, включая исследования восстановления. Оно не должно оказывать негативного влияния на пригодность используемых сред).

Для зон классов C и D время экспозиции (максимум 4 часа) и частота должны основываться на управлении рисками для качества.

Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться экспозиции менее 4 часов.

[(b)] Пределы по контактным пластинам применяются к поверхностям оборудования, помещений и одежды в зонах классов A и B. Рутинный мониторинг одежды обычно не требуется для зон классов C и D (в зависимости от функций таких помещений).

[(c)] Необходимо отметить, что для зоны класса A наличие любого роста должно вести к проведению расследования.

Примечание 1: Следует учитывать, что типы методик мониторинга, перечисленные в вышеуказанной таблице, являются примерами. Могут использоваться иные методики при условии того, что они удовлетворяют цели предоставления информации на протяжении всего критического процесса, когда продукт может подвергаться контаминации (например, при настройке асептической линии, при асептических процессах, наполнении и загрузке в сублимационную сушилку).

Примечание 2: Применяются пределы, выраженные в КОЕ. Если используются иные или новые технологии, представляющие результаты в единицах, отличных от КОЕ, производитель должен предоставить научное обоснование используемых пределов и по возможности связать их с КОЕ.

9.31. Микроорганизмы, обнаруженные в зонах классов A и B, должны быть идентифицированы до уровня вида, и должно быть оценено потенциальное влияние таких микроорганизмов на качество продукта (для каждой затрагиваемой серии) и общее состояние контроля. Также

проводится идентификация микроорганизмов, обнаруженных в зонах классов C и D (например, когда превышены пределы действия или уровни тревоги) или после выделения микроорганизмов, способных указывать на потерю контроля, ухудшение чистоты, а также при выделении микроорганизмов, которыми трудно управлять (например, спорообразующие микроорганизмы или плесневые грибы). Идентификацию микроорганизмов необходимо проводить с достаточной частотой, соответствующей актуальным представлениям о типичной микрофлоре этих зон.

## Моделирование асептического процесса (наполнение средами)

9.32. Периодическая проверка эффективности имеющихся мероприятий контроля для процесса асептической обработки должна включать в себя проведение испытания с имитацией процесса с использованием стерильной питательной среды и (или) стерильного питательного заменителя взамен продукта. Имитация асептического процесса не должна рассматриваться в качестве первостепенного средства валидации асептического процесса или аспектов асептического процесса. Эффективность асептического процесса должна определяться посредством дизайна процесса, соблюдения требований фармацевтической системы качества и мероприятий технологического контроля, обучением персонала и оценкой данных мониторинга. Выбор соответствующей питательной среды и (или) заменителя должен основываться на способности среды и (или) заменителя имитировать физические характеристики продукта, оцененные по возможности формирования рисков для стерильности продукта в ходе асептического процесса. Если стадии обработки могут оказывать косвенное влияние на

жизнеспособность любого заносимого микробиологического контаминанта (например, для произведенных асептических путем мягких форм, порошков, твердых материалов, микросфер, липосом или других составов, когда продукт подвергается охлаждению, нагреванию или лиофилизация), должны разрабатываться альтернативные процедуры, как можно полнее имитирующие осуществляемые операции. Если в качестве компонента имитации процесса используются материалы-заменители (например, буферы), они не должны ингибировать рост любого потенциального контаминанта.

9.33. Моделирование процесса должно как можно точнее имитировать процесс рутинного асептического производства и включать в себя все критические производственные стадии, в частности:

i. для проведения имитации процесса необходимо оценить все асептические операции, осуществляемые после циклов стерилизации и деконтаминации материалов, используемых в процессе, до момента герметичного закрывания контейнера;

ii. для нефильтруемых составов должна проводиться оценка любых дополнительных асептических стадий;

iii. если асептический процесс осуществляется в атмосфере инертного газа, он должен заменяться воздухом в ходе имитации процесса (при условии отсутствия необходимости имитации анаэробных условий);

iv. для процессов, требующих добавления стерильных порошков, должен использоваться приемлемый материал-заменитель в контейнерах, идентичных контейнерам, которые используются в оцениваемом процессе;

v. следует избегать раздельной имитации единичных операций (например, процессов, связанных с сушкой, смешиванием, размолом или

разделением стерильного порошка). Любое использование отдельных имитаций должно быть обосновано, оформлено документально и обеспечивать, чтобы совокупность отдельных имитаций охватывала весь процесс в целом;

vi. процедура имитации процесса для лиофилизированных продуктов должна представлять всю цепочку асептических операций, включая наполнение, перемещение, загрузку, репрезентативную продолжительность выдержки камеры, выгрузку и герметичное закрывание при определенных, документально оформленных и обоснованных условиях, представляющих собой рабочие параметры по принципу наихудшего случая;

vii. имитация процесса лиофилизации должна воспроизводить все аспекты процесса, за исключением негативно влияющих на жизнеспособность или восстановление контаминантов (например, следует избегать выкипания или фактической заморозки раствора). Факторы, требующие рассмотрения при определении дизайна имитации асептического процесса, включают в себя (где применимо):

использование воздуха для компенсации вакуума (вместо азота или других технологических газов);

воспроизведение максимального интервала между стерилизацией лиофилизатора и его использованием;

воспроизведение максимального периода времени между фильтрацией и лиофилизацией;

количественные аспекты ситуаций наихудшего случая (например, загрузка наибольшего количества лотков, воспроизведение наибольшей продолжительности загрузки, когда камера остается открытой по отношению к производственной среде).

9.34. Имитация асептического процесса должна учитывать различные известные асептические манипуляции и вмешательства, возникающие во время производства, и ситуации наихудшего случая. Имитация асептического процесса должна учитывать следующее:

i. неотъемлемые и корректирующие вмешательства, являющиеся репрезентативными в отношении рутинного процесса, должны осуществляться таким же образом и с такой же частотой, как во время рутинного асептического процесса;

ii. включение вмешательств и частота вмешательств при имитации процесса должны основываться на оцененных рисках для стерильности продукта.

9.35. Имитация асептического процесса не должна использоваться для обоснования действий, несущих риски контаминации.

9.36. При разработке плана проведения имитации асептического процесса необходимо рассмотреть следующие аспекты:

i. определение условий наихудшего случая, охватывающих соответствующие переменные (например, размер контейнеров и скорость линии), а также их влияние на процесс. Результат оценки должен обосновывать выбранные переменные;

ii. определение репрезентативных размеров комбинаций систем укупорки, используемых для валидации. Подход брекетинга или матричный подход могут рассматриваться для валидации одной и той же конфигурации системы укупорки для разных продуктов, если эквивалентность процесса научно обоснована;

iii. максимально допустимые периоды времени хранения для стерильного продукта и оборудования, подвергающихся воздействию производственной среды в ходе асептического процесса;

iv. объем наполнения контейнера, который должен быть достаточным для обеспечения контакта среды со всеми поверхностями оборудования и компонентов, способными стать причиной непосредственной контаминации стерильного продукта. Используемый объем наполнения должен предоставлять достаточное место над поверхностью продукта для поддержания потенциального роста микроорганизмов и обеспечивать возможность обнаружения помутнения в процессе проверки;

v. требование о замене инертного газа, используемого в ходе рутинного асептического процесса воздухом (если только не требуется имитация в анаэробных условиях). В таких случаях следует рассматривать вопрос о включении периодических имитаций в анаэробных условиях в качестве компонента общей валидационной стратегии (согласно подпункту iii пункта 9.33 настоящего приложения).

vi. выбранная питательная среда должна быть способна поддерживать рост определенной группы контрольных микроорганизмов, как описано в соответствующей фармакопее, а также рост репрезентативных локальных изолятов;

vii. метод обнаружения микробной контаминации должен иметь научное обоснование для обеспечения возможности достоверного обнаружения любой контаминации;

viii. имитация процесса должна иметь соответствующую продолжительность, достаточную для того, чтобы проверить сам процесс, операторов, осуществляющих вмешательства, переход со одной смены на другую смену, а также способность производственной среды обеспечивать необходимые условия для производства стерильного продукта;

ix. если производство осуществляется в несколько смен или предусмотрены длительные или ночные смены, то имитация асептического процесса должна быть разработана таким образом, чтобы охватывать специфические факторы, связанные с такими сменами и оцененные с точки зрения рисков для стерильности продукта (например, максимальная длительность нахождения оператора в чистом помещении);

x. имитация обычных остановок асептического процесса (например, при переходе с одной смены на другую смену, пополнении емкостей подачи, вводе дополнительного оборудования в процесс);

xi. обеспечение проведения мониторинга производственной среды в соответствии с требованиями, определенными для рутинного производства, а также на протяжении всей продолжительности имитации процесса;

xii. в случае производства по принципу кампаний (например, при использовании барьерных технологий или производство стерильных активных фармацевтических субстанций) при разработке и выполнении имитации асептического процесса необходимо учитывать моделирование рисков, связанных с началом и концом кампании, и демонстрировать отсутствие каких-либо рисков, обусловленных продолжительностью кампании.

xiii. проведение имитации асептического процесса в конце производства или кампании может быть использовано в качестве дополнительной гарантии или для целей проведения расследования. Такое использование должно обосновываться в стратегии контроля контаминации и не должно заменять рутинной имитации асептического процесса. В случае такого использования необходимо подтвердить, что

любые остатки продукта не оказывают негативного влияния на выявление любой потенциальной микробной контаминации.

9.37. Для стерильных активных фармацевтических субстанций размер серии должен быть достаточно большим, чтобы представлять рутинные операции, имитировать вмешательства при наихудшем случае и охватывать все поверхности, которые могут вступать в контакт со стерильным продуктом. Кроме того, все материалы, используемые для имитации (заменители или питательные среды), должны подвергаться микробиологической оценке. Материалы для имитации должны быть достаточными для оценки имитируемого процесса и не должны формировать угроз для выявления микроорганизмов.

9.38. Имитация асептического процесса должна проводиться как часть первоначальной валидации с использованием по меньшей мере трех последовательных успешных имитаций процесса, охватывающих все рабочие смены, в ходе которых может осуществляться асептический процесс. Также имитация асептического процесса должна проводиться после внесения каких-либо существенных изменений в рабочие практики выполнения операций, помещения, инженерные системы или оборудование (например, изменение систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), оборудования, изменение процесса, изменение количества смен и количества персонала, отключение основных мощностей). Как правило, имитация асептического процесса (периодическая ревалидация) должна проводиться дважды в год (приблизительно каждые 6 месяцев) для каждого асептического процесса, каждой линии розлива и каждой рабочей смены. Ежегодно каждый оператор должен принять участие по меньшей мере в одной успешной имитации асептического процесса. Необходимо рассматривать вопрос о проведении имитации

асептического процесса после производства последней серии продукта перед прекращением (остановкой) работы, перед длительными периодами простоя или перед выводом линии из эксплуатации или ее перемещением.

9.39. В случае осуществления операций вручную (например, операций асептического приготовления или наполнения) каждый тип контейнера, каждая система упаковки (укупорки), а также каждая линия оборудования с каждым оператором, участвующим по меньшей мере в трех последовательных успешных имитациях асептического процесса, должны подвергаться первоначальной валидации и проходить ревалидацию с имитацией асептического процесса каждые 6 месяцев для каждого оператора. Размер серии, используемый для имитации асептического процесса, должен имитировать размер серии, используемый при рутинном процессе асептического производства.

9.40. Количество единиц контейнеров, подлежащих обработке (наполнению) при проведении испытаний с имитацией асептического процесса, должно быть достаточным для эффективной имитации всех операций, являющихся репрезентативными для процесса асептического производства. Обоснование количества подлежащих наполнению единиц контейнеров должно четко фиксироваться в стратегии контроля контаминации. Обычно осуществляется наполнение как минимум от 5 000 до 10 000 единиц. Для небольших серий (например, в которых менее 5 000 единиц) количество контейнеров для имитации асептического процесса должно быть по меньшей мере равно размеру промышленной серии.

9.41. Наполненные в ходе имитации асептического процесса единицы контейнеров должны подвергаться встряхиванию, вращению или переворачиванию перед их помещением на инкубирование для

обеспечения контакта среды со всеми внутренними поверхностями контейнера. Все целостные единицы, полученные в результате испытания с имитацией процесса, должны подвергаться инкубированию и оценке, включая единицы с косметическими дефектами или единицы, которые подверглись неразрушающему внутрипроизводственному контролю. Если единицы отбраковываются в ходе имитации процесса и не подвергаются инкубированию, то они должны быть сопоставимы с единицами, отбраковываемыми при рутинном процессе наполнения, только в том случае, если производственными процедурами четко определено, что такие единицы должны отбраковываться при схожих обстоятельствах (тип вмешательства, расположение на линии, определенное количество извлекаемых единиц). В процессе вмешательства при осуществлении наполнения средами ни при каких условиях не должно отбраковываться количество единиц, превышающее количество, которое будет отбраковываться в ходе производства. Примерами могут являться единицы, которые обычно отбраковываются после процесса асептической настройки или определенного вмешательства в ходе рутинного производства. Для полного понимания процесса и оценки рисков контаминации в процессе асептической настройки или обязательных очисток линии, такие единицы будут, как правило, инкубироваться отдельно и необязательно будут включаться в критерии приемлемости для имитации асептического процесса.

9.42. Если процессы включают в себя материалы, которые контактируют с поверхностями, контактирующими с продуктом, но затем их удаляют в ходе процесса (например, промывки продуктом), удаляемый материал должен имитироваться питательной средой и инкубироваться в рамках имитации асептического процесса (если только

четко не продемонстрировано, что такой процесс формирования отходов не влияет на стерильность продукта).

9.43. Наполненные при имитации асептического процесса единицы должны инкубироваться в прозрачном контейнере для обеспечения визуального обнаружения роста микроорганизмов. Если контейнеры с продуктом не являются прозрачными (например, изготовлены из стекла янтарного цвета, из непрозрачного пластика), они могут быть заменены прозрачными контейнерами аналогичной конфигурации для облегчения процесса обнаружения контаминации. Если отсутствует возможность замены прозрачным контейнером аналогичной конфигурации, то необходимо разработать подходящий метод для обнаружения роста микроорганизмов и провести валидацию такого метода. Микроорганизмы, выделенные из контаминированных единиц, должны идентифицироваться до вида (если это является практически возможным) для помощи в определении вероятного источника контаминации.

9.44. Наполненные при имитации асептического процесса единицы должны подвергаться инкубированию без какой-либо необоснованной задержки с целью достижения максимально возможной степени выявления потенциальной контаминации. Выбор условий инкубирования и его продолжительности должен быть научно обоснованным и валидированным для обеспечения соответствующего уровня чувствительности обнаружения микробной контаминации.

9.45. После завершения инкубирования:

i. наполненные при имитации асептического процесса единицы должны проверяться персоналом, прошедшим соответствующее обучение и имеющим соответствующую квалификацию в части процедур обнаружения микробной контаминации. Проверка должна

проводиться в условиях, позволяющих идентифицировать любую микробную контаминацию;

ii. образцы наполненных единиц должны инкубироваться с положительным контролем, полученным методом инокуляции с соответствующими видами контрольных микроорганизмов и репрезентативными локальными изолятами.

9.46. Целью моделирования асептического процесса должно быть отсутствие роста («нулевой рост»). При наличии любой контаминированной единицы имитация асептического процесса признается неуспешной, и предпринимаются следующие действия:

i. проведение расследования для определения наиболее вероятной корневой причины (причин);

ii. определение и реализация соответствующих корректирующих мероприятий;

iii. проведение достаточного количества повторных последовательных успешных имитаций асептического процесса (обычно минимум три) для демонстрации того, что процесс вернулся в состояние контроля;

iv. незамедлительный обзор всех соответствующих записей в отношении асептического процесса с момента последней успешной имитации асептического процесса:

a) результаты обзора должны включать оценку рисков потенциальных нарушений стерильности для серий, произведенных с момента последней успешной имитации асептического процесса;

b) все прочие серии, не выпущенные на рынок, должны быть включены в область расследования. Результаты расследования необходимо рассматривать при принятии любого решения в отношении статуса выпуска этих серий;

v. все продукты, которые были произведены на линии вслед за неудачной имитацией асептического процесса, должны помещаться в карантин до тех пор, пока проблема с возникшим сбоем при имитации асептического процесса не будет успешна решена;

vi. если расследование указывает на то, что сбой обусловлен действиями оператора, то должны быть предприняты действия по ограничению проведения работ таким оператором до тех пор, пока он не пройдет процессы повторного обучения и повторной квалификации;

vii. производство должно быть возобновлено только после успешного завершения ревалидации.

9.47. Все циклы имитации асептического процесса должны быть оформлены документально в полном объеме и включать в себя сверку количества обработанных единиц (например, наполненных единиц, единиц, подвергшихся инкубированию и не подвергшихся инкубированию). Обоснование в отношении наполненных и не подвергшихся инкубированию единиц должно быть включено в документацию. Все вмешательства, осуществляемые при имитации асептического процесса, должны регистрироваться (включая время начала и завершения каждого вмешательства и идентификацию осуществившего такое вмешательство лица). Все данные микробиологического мониторинга и другие данные о тестировании должны включаться в досье на серию в рамках имитации асептического процесса.

9.48. Цикл имитации асептического процесса может быть прерван только в тех обстоятельствах, при которых письменные процедуры требуют аналогичного обращения с коммерческими (промышленными) сериями. В таких случаях необходимо документально оформлять соответствующее расследование.

9.49. Асептический процесс должен подвергаться повторной первоначальной валидации в следующих случаях:

i. асептический процесс не проводился в течение длительного периода времени;

ii. изменений в процессе, оборудовании, процедурах или производственной среде, которые способны повлиять на асептический процесс, а также добавления в процесс новых контейнеров для продуктов или новых комбинаций систем упаковки (укупорки).

## 10. Контроль качества

10.1. В наличии должен быть персонал, прошедший соответствующее обучение и обладающий соответствующим опытом в области микробиологии и обеспечения стерильности, а также обладающий знаниями в отношении процессов, поддерживающих дизайн производственных операций, режимов мониторинга производственной среды, а также любых расследований для оценки влияния событий, связанных с микробиологическими аспектами, на безопасность стерильного продукта.

10.2. Спецификации на исходные материалы, компоненты и продукты должны включать в себя требования в отношении пределов по содержанию микроорганизмов, частиц и эндотоксинов (пирогенов), в случае если необходимость этого была подтверждена посредством мониторинга и (или) стратегии контроля контаминации.

10.3. Количественный анализ бионагрузки должен проводиться для каждой серии продуктов, наполненных асептическим путем, и продуктов, подвергающихся финишной стерилизации. Результаты указанного анализа должны рассматриваться при финальной оценке серии. Должны быть определены пределы по бионагрузке

непосредственно перед последним фильтром стерилизующего класса или перед процессом финишной стерилизации, которые должны быть соотнесены с эффективностью используемого метода. Отбираемые образцы должны быть репрезентативными для сценария наихудшего случая (например, после окончания времени хранения). В тех случаях, когда параметры избыточной обработки определены для продуктов, подвергающихся финишной стерилизации, мониторинг бионагрузки должен осуществляться с соответствующими запланированными интервалами.

10.4. Для продуктов, зарегистрированных для выпуска по параметрам, должна быть разработана вспомогательная программа мониторинга бионагрузки до стерилизации (для наполненных продуктов до начала цикла стерилизации), а количественный анализ бионагрузки должен проводиться для каждой серии. Точки отбора проб наполненных единиц до стерилизации должны основываться на сценарии наихудшего случая и являться репрезентативными для серии. Любые микроорганизмы, обнаруживаемые при контроле бионагрузки, необходимо идентифицировать, и определять их влияние на эффективность процесса стерилизации. Должен осуществляться мониторинг концентрации эндотоксинов (пирогенов) (если применимо).

10.5. Контроль стерильности готового продукта должен рассматриваться лишь в качестве заключительного этапа в рамках критических контрольных мероприятий, посредством которых обеспечивается стерильность. Он не может использоваться для гарантии стерильности продукта, который не соответствует своим проектным параметрам, а также процедурным или валидационным параметрам. Испытание стерильности должно подвергаться валидации в отношении рассматриваемого продукта.

10.6. Контроль стерильности должен проводиться в асептических условиях. Образцы, отбираемые для проверки стерильности, должны быть репрезентативными для всей серии, в частности, они должны включать в себя образцы, отобранные из тех частей серии, которые подвержены наибольшим рискам контаминации, например:

i. для продуктов, наполнение которых осуществляется асептическим путем, образцы должны включать в себя контейнеры, наполненные в начале и в конце серии. Отбор дополнительных образцов (например, после критических вмешательств) должен рассматриваться на основании рисков;

ii. для продуктов, которые подверглись термической стерилизации в своей финальной первичной упаковке, отбираемые образцы должны быть репрезентативными для точек наихудшего случая (например, потенциально самые холодные или самые медленно нагреваемые точки каждой загрузки);

iii. для продуктов, подвергающихся лиофилизации, образцы отбираются из разных загрузок для лиофилизации.

Если процесс производства приводит к получению подсерий (например, для продуктов, подвергающихся финишной стерилизации), то образцы для проверки стерильности должны отбираться из каждой подсерии, а контроль стерильности должен проводиться для каждой подсерии. Также следует рассмотреть вопрос о проведении отдельного тестирования по другим видам испытаний, осуществляемым в отношении готового продукта.

10.7. Для некоторых продуктов может быть невозможным получение результата проверки стерильности до их выпуска, поскольку срок годности продукта является слишком коротким для возможности завершения контроля стерильности. В таких случаях внимание

необходимо уделять рассмотрению аспектов в отношении дизайна процесса и проведения дополнительного мониторинга и (или) использования альтернативных методик контроля для снижения установленных рисков. Такие аспекты должны оцениваться и оформляться документально.

10.8. Любой процесс (например, с использованием паров перекиси водорода или ультрафиолетового облучения), используемый для деконтаминации внешних поверхностей образцов, применяемых для контроля стерильности, перед проведением контроля не должен оказывать негативное влияние на чувствительность используемого метода контроля или на достоверность образца.

10.9. Питательные среды, используемые для контроля продуктов, должны проходить контроль качества в соответствии с соответствующей фармакопеей перед использованием таких сред. Питательные среды, используемые для мониторинга производственной среды и имитации асептического процесса, должны проверяться на ростовые свойства перед их использованием с помощью научно обоснованной и установленной группы тест-штаммов микроорганизмов, включая репрезентативные локальные изоляты. Контроль качества питательных сред, как правило, должен проводиться их конечным пользователем. Использование результатов стороннего контроля или контроля, осуществляемого поставщиком, должно быть обосновано, а условия транспортировки и отгрузки таких питательных сред тщательно проанализированы.

10.10. Данные мониторинга производственной среды и данные по трендам, полученные для классифицированных зон, должны анализироваться в рамках процесса сертификации или выпуска серий продукции. В наличии должна быть письменная процедура, которая

описывает действия, предпринимаемые в случае, если результаты мониторинга производственной среды выходят за пределы трендов или превышают установленные пределы. Для продуктов с коротким сроком годности данные о мониторинге среды на момент производства могут быть недоступны. В таких случаях проверка соответствия должна включать в себя анализ самых последних имеющихся в наличии данных. Производители таких продуктов должны рассматривать вопрос об использовании быстрых (альтернативных) методик.

10.11. Если для общих производственных целей используются быстрые и автоматизированные микробиологические методики, то они должны подвергаться валидации применительно к рассматриваемому продукту (продуктам) или процессам.

## Определения

Для целей настоящего приложения используются понятия, которые означают следующее:

«асептика» (asepsis) – контролируемое состояние, достигаемое посредством использования зоны для проведения асептических операций и осуществления операций таким способом, который препятствует микробиологической контаминации стерильного продукта, подвергающегося воздействию;

«асептическая подготовка (асептический процесс)» (aseptic preparation (processing)) – обращение со стерильным продуктом, контейнерами и (или) устройствами в контролируемой производственной среде, в которой подача воздуха, материалы и персонал контролируются для предотвращения контаминации микроорганизмами, эндотоксинами (пирогенами) и частицами;

«барьер» (barrier) – физическая перегородка, которая дает возможность защиты зоны асептического процесса (обычно класс А) посредством ее отделения от фоновой среды. Такие системы обычно используют частично или полностью барьерные технологии (например, барьерные системы ограниченного доступа (RABS) или изоляторы);

«барьерная система ограниченного доступа» (restricted access barrier system (RABS)) – система, обеспечивающая закрытую, но не полностью герметичную среду, соответствующую определенным условиям качества воздуха (для асептических процессов – класс А) и имеющая корпус с жесткими стенками и встроенные перчаточные порты для отделения ее внутренней части от окружающей среды чистых помещений. Внутренние поверхности RABS подвергаются дезинфекции и деконтаминации с использованием спороцидного средства. Операторы используют перчатки, полукостюмы, системы (порты) быстрой передачи (RTP) и другие встроенные передаточные устройства для выполнения манипуляций или транспортировки материалов внутрь RABS. В зависимости от конструкции RABS двери открываются редко или при строго определенных условиях;

«биологический индикатор (БИ)» (biological indicators (BI)) – популяция микроорганизмов, иннокулированных в подходящую среду (например, раствор, контейнер или крышка), размещаемая внутри стерилизатора или загрузки (или в определенных точках в помещении) для определения эффективности цикла стерилизации или дезинфекции для физического или химического процесса. Провокационный микроорганизм выбирается и валидируется на основании его резистентности к указанному процессу. Качество биологического индикатора определяется величиной D, количеством микроорганизмов и чистотой поступающей серии;

«биологическое обеззараживание (биодеконтаминация)» (bio-decontamination) – процесс, который устраняет жизнеспособную бионагрузку с помощью химических агентов, способных инактивировать споры микроорганизмов;

«бионагрузка» (bioburden) – общее количество микроорганизмов, связанное с определенным источником (например, с персоналом, производственной средой (воздухом и поверхностями), оборудованием, исходным сырьем (включая воду), материалами или готовой продукцией;

«величина D» (D-value) – значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), обеспечивающее снижение числа жизнеспособных микроорганизмов до 10 % от их исходного числа;

«величина Z» (Z-value) – разница температур, которая приводит к 10-кратному изменению величины D для биологических индикаторов;

«воздушный шлюз» (airlock) – ограниченное пространство с дверьми с взаимной блокировкой, которое сконструировано для поддержания контроля давления воздуха между смежными помещениями (как правило, с разными классами чистоты). Назначение воздушного шлюза состоит в том, чтобы исключить попадание механических частиц и микроорганизмов из менее контролируемой зоны;

«время выравнивания» (equilibration time) – период, который проходит между достижением температуры стерилизации в контрольной точке измерения и достижением температуры стерилизации во всех точках внутри загрузки;

«вывод из эксплуатации» (decommission) – когда процесс, оборудование или чистое помещение закрыты и никогда не будут использоваться;

«выдувание – наполнение – запаивание» (blow-fill-seal (BFS)) – технология, при которой контейнеры формуются из термопластичного гранулята, наполняются продуктом, а затем запаиваются в ходе непрерывной, единой, автоматизированной операции. Двумя наиболее широко используемыми типами машин с технологией BFS являются машины челночного типа (Shuttle type) с нарезкой заготовок для выдувания (Parison cut) и машины роторного типа (Rotary type) с квазинепрерывным режимом формовки, наполнения продуктом и герметизации закрытой заготовки (Closed Parison);

«выщелачиваемые вещества» (leachables) – химические соединения, которые попадают в продукт с поверхностей технологического оборудования, контактирующих с продуктом, или с поверхностей контейнеров при обычных условиях использования и (или) хранения;

«дезинфекция» (disinfection) – процесс, посредством которого достигается снижение количества микроорганизмов с помощью необратимого действия на их структуру или метаболизм до уровня, обоснованного в качестве приемлемого для определенной цели;

«деконтаминация» (decontamination) – общий процесс удаления или снижения количества любых контаминантов (химических веществ, отходов, остатков или микроорганизмов) из зоны, с объекта или персонала. Метод, используемый для деконтаминации (например, очистка, дезинфекция, стерилизация), должен выбираться и валидироваться для достижения уровня чистоты, приемлемого для предполагаемого использования объекта, подвергающегося деконтаминации;

«депирогенизация» (depyrogenation) – процесс, разработанный для удаления или инактивации пирогенного материала (например, эндотоксинов) до определенного минимального количества;

«заготовка для выдувания» (parison) – «трубка» из полимера, которая экструдируется машиной с технологией «выдувание – наполнение – запаивание» (BFS) и из которой формируются контейнеры;

«закрытая система» (closed system) – система, в которой стерильный продукт не подвергается воздействию окружающей среды. Например, это может достигаться посредством использования емкостей для нерасфасованных продуктов (например, резервуаров или мешков), которые соединяются друг с другом в систему посредством трубопроводов или трубок, затем такая система стерилизуется после завершения всех соединений. Примерами таких систем могут быть следующие (но не ограничиваются этим): многоразовые системы большого объема (например, системы, которые используются в производстве активных субстанций) или одноразовые системы с использованием пакетов или коллекторов (например, системы, которые используются в производстве биологических продуктов). Закрытые системы не открываются до завершения операции. В настоящем приложении под закрытыми системами не подразумеваются такие системы, как барьерные системы ограниченного доступа (RABS) или изоляторы;

«избыточная стерилизация (метод избыточной обработки)» (overkill sterilisation) – процесс, достаточный для достижения по меньшей мере 12 $\log_{10}$ снижения количества микроорганизмов с минимальной величиной D в 1 минуту;

«изокинетическая головка для отбора проб» (isokinetic sampling head) – специальный наконечник для отбора проб, разработанный для

того, чтобы как можно меньше нарушать воздушный поток и захватывать те же частицы через наконечник, что и в случае, если бы наконечник не размещался в этой зоне, то есть обеспечивал такие условия отбора проб, при которых средняя скорость воздуха, поступающего на входное отверстие наконечника для отбора проб, была приблизительно та же самая (± 20 %), что и средняя скорость воздушного потока в данной локации (месте);

«изолятор» (isolator) – закрытая единица оборудования, которая способна подвергаться воспроизводимой биологической деконтаминации внутренних поверхностей, с внутренней рабочей зоной, соответствующей условиям класса А, и которая обеспечивает безопасную, постоянную изоляцию своих внутренних поверхностей от воздействия внешней среды (например, от воздействия воздуха в чистом помещении или персонала). Существуют два основных типа изоляторов:

i. закрытые изоляторные системы исключают возможность контаминации извне внутренней поверхности изолятора посредством осуществления передачи материалов через асептические соединения со вспомогательным оборудованием, а не через передаточные порты, сопряженные с окружающей средой. Закрытые системы остаются герметичными на протяжении всей операции;

ii. открытые изоляторные системы разработаны для обеспечения возможности непрерывной или полунепрерывной подачи и (или) удаления материалов в процессе осуществления операций через один или несколько портов. Порты технически спроектированы (например, с использованием избыточного давления) таким образом, чтобы исключить проникновение внешних контаминантов внутрь изолятора;

«испытание целостности фильтра» (filter integrity test) – испытание, подтверждающее, что фильтр, предназначенный для продуктов, газов

или систем отопления, вентиляции и кондиционирования (HVAC) сохраняет свои удерживающие свойства и не поврежден при обращении с ними, установке или эксплуатации;

«исходные материалы» (raw material) – любой компонент, предназначенный для использования в производстве стерильного продукта, включая те компоненты, которые могут отсутствовать в готовом лекарственном средстве;

«квалификация процедуры переодевания» (gowning qualification) – программа, определяющая (как первоначально, так и периодически) способность работника правильно надевать полный комплект стерильной одежды;

«квалификация чистых помещений» (cleanroom qualification) – метод оценки степени соответствия чистого помещения или оборудования, генерирующего чистый воздух, предполагаемому его использованию;

«классификация чистых помещений» (cleanroom classification) – метод оценки уровня чистоты воздуха согласно спецификации для чистого помещения или оборудования, генерирующего чистый воздух, посредством измерения концентрации нежизнеспособных частиц, содержащихся в воздухе;

«классифицированная зона» (classified area) – зона, включающая в себя несколько чистых помещений;

«колониеобразующая единица» (КОЕ) (colony Forming Unit (CFU)) – микробиологический термин, который описывает отдельную обнаруживаемую колонию, происходящую из одного или нескольких микроорганизмов. Колониеобразующие единицы обычно выражаются как КОЕ/мл – для жидких образцов, КОЕ/м$^3$ – для образцов воздуха и

КОЕ/образец – для образцов, собранных на твердой среде (седиментационных чашках или контактных пластинах);

«конечная термическая обработка после окончания процесса асептического производства» (post-aseptic processing terminal heat treatment) – финишный влажно-тепловой процесс, применяемый после асептического производства, который, как было продемонстрировано, гарантирует уровень обеспечения стерильности (SAL) $\leq 10^{-6}$, но при котором не выполняются требования стерилизации паром (например, $F_0 \geq 8$ минут). Конечная термическая обработка также применима для уничтожения вирусов, которые не могут быть удалены с помощью фильтрации;

«контаминация» (contamination) – нежелательное попадание примесей микробиологической природы (количество и тип микроорганизмов, пирогенов) или посторонних механических частиц в исходное сырье, промежуточный продукт, активную фармацевтическую субстанцию или лекарственный продукт в процессе производства, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортировки, способное негативным образом повлиять на качество продукта;

«корректирующее вмешательство» (corrective intervention) – вмешательство, осуществляемое с целью коррекции или регулировки асептического процесса, во время его осуществления. Такие вмешательства могут не возникать с одной и той же частотой в ходе рутинного асептического процесса (например, устранение застревания компонентов, устранение протечек, настройка датчиков и замена компонентов оборудования);

«критическая зона» (critical zone) – локация (место) в пределах зоны асептического процесса, в которой продукт и критические поверхности подвергаются воздействию производственной среды;

«критические поверхности» (critical surfaces) – поверхности, которые могут вступать в непосредственный контакт со стерильным продуктом или его контейнерами или материалами укупорки или оказывать прямое влияние на такой продукт или его контейнеры и материалы укупорки. Критические поверхности могут быть заявлены как стерильные до начала производственных операций, а их стерильность поддерживается на всем протяжении производственного процесса;

«критическое вмешательство» (critical intervention) – вмешательство (корректирующее или неотъемлемое) в критическую зону;

«лиофилизация» (lyophilization) – физико-химический процесс сушки, разработанный для удаления с помощью сублимации растворителей из водных и неводных систем для достижения в первую очередь стабильности продукта или материала. Лиофилизация является синонимом термина «сублимационная сушка»;

«локальные изоляты» (local isolates) – соответствующие репрезентативные микроорганизмы на производственной площадке, которые часто выявляют при осуществлении мониторинга производственной среды внутри классифицированных зон, в особенности внутри зон классов А и В, мониторинга персонала или при получении положительных результатов испытания на стерильность;

«мертвая зона (застойная зона)» (dead leg) – участок трубопровода без циркуляции (в котором жидкость остается в статическом состоянии), длина которого в 3 раза превышает внутренний диаметр трубопровода;

«моделирование асептических процессов» (aseptic process simulation (APS)) – имитация всех асептических процессов с целью подтверждения, что рутинный процесс обеспечивает стерильность продукта. Включает в себя все асептические операции, связанные со

стандартным производством, например, сборку оборудования, приготовление, розлив, лиофильную сушку (лиофилизацию) и процессы запаивания (при необходимости);

«наихудший случай» (worst case) – совокупность условий, охватывающих технологические пределы и обстоятельства, включая те, которые имеются в стандартных операционных процедурах, представляющих наибольшую вероятность сбоя процесса или продукта (при сравнении с идеальными условиями). Такие условия могут стать причиной сбоя процесса или продукта, но необязательно к этому приводят;

«неотъемлемые вмешательства» (inherent interventions) – вмешательство, являющееся неотъемлемой частью асептического процесса и необходимое для настройки рутинной операции и (или) мониторинга (например, асептическая сборка, подача контейнеров, отбор проб для мониторинга производственной среды). Неотъемлемые вмешательства необходимы для осуществления асептического процесса в соответствии с процедурой или рабочей инструкцией;

«HEPA фильтр» (HEPA filter) – высокоэффективный воздушный фильтр, обладающий эффективностью удерживания частиц, которая определена в соответствии с применимым международным стандартом;

«однонаправленный воздушный поток» (unidirectional airflow) – воздушный поток, движущийся в одном направлении устойчивым и равномерным образом и имеющий достаточную скорость для воспроизводимого выдувания частиц из зон критической обработки или тестирования;

«одноразовые системы», (single use systems (SUS)) – системы, в которых компоненты, контактирующие с продуктом, используются только один раз для замены оборудования многоразового использования

(например, передаточные линии из нержавеющей стали или контейнеры для нерасфасованных продуктов). Одноразовые системы, описанные в настоящем приложении, – это системы, используемые в процессах производства стерильных продуктов и обычно изготавливаемые из одноразовых компонентов (например, пакеты, фильтры, трубки, соединители, емкости для хранения и датчики);

«оператор» (operator) – любое лицо, принимающее участие в операции технологического процесса, включая настройку линии, наполнение, обслуживание, или иной персонал, связанный с производственной деятельностью;

«очистка» (cleaning) – процесс удаления контаминантов (загрязнений) (например, остатков продукта и остатков дезинфицирующего средства);

«пациент» (patient) – человек, включая субъектов клинического исследования, или животное;

«первичный воздух» (first Air) – профильтрованный воздух, который до контакта с незащищенным продуктом и поверхностями, контактирующими с продуктом, не подвергался воздействию со стороны разных факторов производственной среды (например, со стороны операторов), способных стать причиной дополнительной контаминации воздуха до того момента, как он достигнет критической зоны;

«передаточное окно (передаточный люк)» (pass-through hatch) – разновидность воздушного шлюза, как правило меньшего размера;

«пироген» (pyrogen) – вещество, вызывающее лихорадочную реакцию у пациентов, получающих инъекции;

«подача воздуха класса А» (grade A air supply) – производство воздуха, пропускаемого через фильтр, квалифицированный в качестве фильтра производящего воздух класса А по качеству в отношении всех

частиц, при котором не требуется осуществлять непрерывный мониторинг всех частиц в воздухе или проверять установленные пределы по мониторингу жизнеспособных частиц в воздухе чистотой класса А. В частности, используется для защиты полностью укупоренных пробкой флаконов, но не обжатых колпачками;

«предел действия» (action limit) – установленная релевантная величина (например, пределы по содержанию микроорганизмов или частиц в воздухе), в случае превышения которой должны быть инициированы соответствующее расследование и корректирующие действия на основе результатов этого расследования;

«производство по принципу кампаний» (campaign manufacture) – последовательное производство серий (партий) одного и того же продукта в течение определенного периода времени со строгим соблюдением установленных и валидированных мер контроля;

«ручные асептические процессы» (manual aseptic processing) – асептический процесс, при котором оператор вручную осуществляет приготовление, наполнение, размещение и (или) укупоривание открытого контейнера со стерильным продуктом;

«система (порт) быстрой передачи» (rapid transfer system/port (RTP)) – система, используемая для переноса предметов в барьерную систему ограниченного доступа (RABS) или изоляторы и сводящая к минимуму риск для критической зоны (например, контейнер для быстрой передачи с альфа-бета портом);

«система водоподготовки» (water system) – система для производства, хранения и распределения воды, как правило, соответствующей фармакопейным требованиям (например, вода очищенная или вода для инъекций);

«спороцидное средство» (sporicidal agent) – средство, уничтожающее споры бактерий и грибов при использовании в достаточной концентрации в течение определенного времени воздействия (контакта), активное в отношении уничтожения всех вегетативных микроорганизмов;

«стерильный продукт» (sterile product) – в целях настоящего приложения под стерильным продуктом понимается один или несколько стерильных элементов, находящихся в асептических условиях, и в конечном итоге, составляющих стерильную активную фармацевтическую субстанцию или стерильный готовый продукт и включающих в себя контейнеры, средства укупорки и компоненты готового лекарственного средства. К стерильному продукту также относится любой фармацевтический продукт, который становится стерильным в результате процесса финишной стерилизации;

«стратегия контроля контаминации» (contamination control strategy (CCS)) – заранее спланированный комплекс мероприятий контроля микроорганизмов, эндотоксинов (пирогенов) и частиц, разработанный на основе имеющихся знаний в отношении продукта и процесса, который обеспечивает эффективность процесса и качество продукта. Контрольные мероприятия могут включать в себя параметры и характеристики, относящиеся к активной фармацевтической субстанции, вспомогательным веществам и компонентам продукта, рабочие условия производственных мощностей и оборудования, мероприятия внутрипроизводственного контроля, спецификации готового продукта, связанные с ними методики, а также частоту проведения мониторинга и контроля;

«тестирование на удерживание микроорганизмов» (bacterial retention testing) – данный тест проводится для валидации того, что

фильтр может удалять бактерии из газа или жидкости, который обычно проводится с использованием тест-штамма, например, *Brevundimonas diminuta*, с минимальной концентрацией $10^7$ КОЕ/см$^2$;

«турбулентный воздушный поток» (turbulent airflow) – поток воздуха, не являющийся однонаправленным. Турбулентный воздушный поток в чистом помещении должен обдувать чистое помещение за счет смешения воздушных потоков, сохраняя приемлемое качество воздуха;

«уровень тревоги» (alert level) – установленная релевантная величина (например, уровни содержания микроорганизмов или частиц в воздухе), которая предоставляет возможность раннего предупреждения о потенциальном отклонении от обычных рабочих условий и валидированного состояния, но при этом необязательно является основанием для выполнения корректирующих действий, однако инициирует проведение детального анализа и последующих действий, необходимых для определения потенциальной проблемы. Уровни тревоги устанавливаются на основании имеющихся предшествующих данных и сведений по трендам квалификации и периодически пересматриваются. Уровень тревоги может основываться на ряде параметров, включая нетипичные тренды, отдельные отклонения сверх установленного предела, а также повторяющиеся события;

«установка с однонаправленным потоком воздуха» (unidirectional airflow (UDAF) unit) – оборудование, в котором организован однонаправленный поток профильтрованного воздуха (ранее обозначалась как установка с ламинарным потоком воздуха);

«устройство для встроенных стерильных соединений» (intrinsic sterile connection device) – механизм, снижающий риск контаминации при выполнении соединений, такие механизмы могут быть механическими или использовать технологию герметизации методом термоплавления;

«фильтр стерилизующего класса» (sterilising grade filter) – фильтрующий элемент, который при соответствующей валидации будет удалять определенные микроорганизмы из жидкости или газа, образуя стерильный фильтрат. Обычно такие фильтры имеют размер пор, равный 0,22 мкм или менее;

«финишная стерилизация» (terminal sterilisation) – применение летального стерилизующего агента или условий стерилизации в отношении продукта, находящегося в закрытом контейнере, для достижения предварительно определенного уровня обеспечения стерильности (SAL), равного $10^{-6}$ или выше (то есть теоретическая вероятность наличия одного жизнеспособного микроорганизма в простерилизованной единице составляет $1\times10^{-6}$, то есть один на миллион или менее);

«формование – наполнение – запаивание» (form-fill-seal (FFS)) – автоматизированная технология наполнения, обычно используемая для продуктов, подвергаемых финишной стерилизации, при которой первичная упаковка изготавливается из непрерывного плоского рулона упаковочной пленки с одновременным заполнением сформированного контейнера продуктом и герметизацией заполненных контейнеров в непрерывном процессе. В процессах формования-наполнения-запаивания (FFS) может использоваться система формирования полости, часто с использованием вакуумных форм или газов под давлением, с одним полотном (в которой один плоский рулон пленки оборачивается вокруг себя, образуя полость) или с двумя полотнами (в которой два плоских рулона пленки соединяются вместе, образуя полость). Образовавшуюся полость заполняют, герметизируют и разрезают на отдельные единицы. Пленки обычно состоят из полимерного материала, фольги с полимерным покрытием или другого подходящего материала;

«чистая зона» (clean area) – зона с определенными стандартами по чистоте в отношении частиц и микроорганизмов, обычно состоящая из нескольких объединенных чистых помещений;

«чистое помещение» (cleanroom) – помещение, спроектированное, обслуживаемое и контролируемое таким образом, чтобы предотвратить контаминацию лекарственных средств частицами и микроорганизмами. Под классом А понимается зона класса А;

«экстрагируемые вещества» (extractables) – химические соединения, которые мигрируют с поверхности технологического оборудования, подвергшегося воздействию соответствующего растворителя при экстремальных условиях, в обрабатываемый продукт или материал;

«эндотоксин» (endotoxin) – пирогенное вещество (например, липополисахариды), присутствующее в клеточной стенке грамотрицательных бактерий. Эндотоксины могут вызывать реакции у пациентов, получивших инъекцию. Реакции могут варьироваться от лихорадки до летального исхода.».

